**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**

# ROMATİZMAL MİTRAL DARLIĞINDA İLERLEME HIZI VE İLERLEME HIZINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Selçuk ÖZTÜRK**
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**
**Prof. Dr. Mustafa KILIÇKAP**

**ANKARA**
**2010**

T.C.
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜM BAŞKANLIĞI

Tıpta Uzmanlık Eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan "Romatizmal Mitral Darlığında İlerleme Hızı ve İlerleme Hızını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi "başlıklı: Dr. Selçuk Öztürk'e ait çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 19.10.2010

Prof.Dr. Çetin EROL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr. Mustafa Kılıçkap
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Üye

Doç.Dr.Sibel Turhan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Üye

# ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilik yıllarımda ve tıpta uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Çetin Erol ve diğer tüm Öğretim Üyelerine teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında başından sonuna kadar, günün her saati yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Mustafa Kılıçkap'a sonsuz teşekkür ederim.

Özellikle tezimin oluşumunda ekokardiyografik verilerin önemi çok büyük. Bu bağlamda başta emekli hocamız sayın Prof.Dr. Güneş Akgün' e, Prof.Dr. Çetin Erol'a, Prof.Dr. İrem Dinçer'e, Prof.Dr. Mustafa Kılıçkap'a, Doç.Dr. Sibel Turhan'a, Uzm.Dr. Aydan Ongun Özdemir'e, Uzm.Dr.Cansın Tulunay'a, Uzm. Dr. Başar Candemir'e, Uzm.Dr. Menekşe Gerede' ye, İbn-i Sina Hastanesi ve Cebeci Kalp Merkezi Ekokardiyografi Personellerine sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anneme, babama, ağabeylerime ve ablama çok teşekkür ederim.

Özellikle bu zor günlerde bizim yanımızda olan, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan Hafize anneme, Abdullah babama çok teşekkür ederim.

Hayatı birlikte paylaştığım, eşim olduğu için gurur duyduğum Nurşenciğim'e, ve de evimizin neşe ve güç kaynağı birtanecik kızım Meryem'e …..

.

# İÇİNDEKİLER

**Kabul ve Onay** ..... **i**
**Önsöz ve Teşekkür** ..... **ii**
**İçindekiler** ..... **iii**
**Kısaltmalar ve Simgeler Dizini** ..... **v**
**Şekiller Dizini** ..... **vi**
**Tablolar Dizini** ..... **vii**
**1. GİRİŞ** ..... **1**
**2. GENEL BİLGİLER** ..... **3**
2.1. Mitral Kapağın Yapısı ve Fonksiyonu ..... 3
2.2. Mitral Darlığın Etiyolojisi -Akut Romatizmal Ateş –Romatizmal Kardit ..... 4
2.3. Mitral Darlığın Patofizyolojisi ..... 6
2.4. Mitral Darlığın Kliniği ..... 8
2.4.1. Mitral Darlığında Tanı ..... 10
2.5. Ekokardiyografi ..... 11
2.5.1. Planimetrik olarak Mitral Kapak Alanının Hesaplanması ..... 16
2.5.2. Basınç Yarılanma Zamanı ile Mitral Kapak Alanı Hesaplanması ..... 17
2.5.3. Devamlılık Denklemi ile Mitral Kapak Alanı Hesaplanması ..... 18
2.5.4. PISA Yöntemi ile Mitral Kapak Alanının Değerlendirilmesi ..... 19
2.5.5. Mitral Kapak Gradientinin Değerlendirilmesi ..... 19
2.5.6. Mitral Yetmezliği ve Diğer Kapakların Değerlendirilmesi ..... 20
2.6. Mitral Darlığının Tedavisi ..... 20
2.7. Mitral Darlığının Doğal Seyri ..... 22
**3. GEREÇ ve YÖNTEMLER** ..... **27**
3.1. Hasta Populasyonu ..... 27
3.2. Ekokardiyografik Analiz ..... 28
3.2.1.Mitral Kapak Alanının Hesaplanması ..... 28
3.2.2. Mitral Kapak Skoru ve Toplam Kapak Skorunun Hesaplanması ..... 29
3.2.3. Kapak Yetmezliklerinin Değerlendirilmesi ..... 29
3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi ..... 3

**4. BULGULAR .....32**
4.1. Hastaların Genel Özellikleri .....32
4.2. Ekokardiyografik Parametrelerin Değişimi .....33
4.3. Planimetrik Yöntem veya Basınç Yarılanma Zamanı (Doppler) Yöntemi ile Mitral Kapak Alanı Ölçümlerinin Karşılaştırılması .....35
4.4. Mitral Darlığının Progresyon Hızı ve Progresyon Üzerine Etkili Faktörler.35
**5. TARTIŞMA .....39**
**6. SONUÇLAR .....47**
**ÖZET .....48**
**SUMMARY .....49**
**KAYNAKLAR.....50**

## KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

| | |
|---|---|
| **AF** | Atrial Fibrilasyon |
| **AY** | Aort Yetmezliği |
| **EKG** | Elektrokardiyografi |
| **FM** | Fizik Muayene |
| **MKA** | Mitral Kapak Alanı |
| **MY** | Mitral Yetmezliği |
| **PİSA** | Proksimal Eş Hız Yüzeyleri Yöntemi |
| **PMBV** | Perkütan Mitral Balon Valvuloplasti |
| **TEE** | Transözofajiyal Ekokardiyografi |
| **TY** | Triküspit Yetmezliği |
| **VZİ** | Velosite Zaman İntegrali |

# ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 2.1:** Mitral kapağın anatomik görünümü ..... 3
**Şekil 2.2:** Romatizmal mitral kapağın 2 boyutlu ekokardiyografi ile parasternal uzun eksen görüntüsü ..... 7
**Şekil 2.3:** Mitral darlığı olan hastada M-Mod ekokardiyografi görüntüsü, E-F eğiminde azalma izlenmekte ..... 14
**Şekil 2.4:** Mitral kapağın parasternal kısa eksen görüntüsü, mitral kapak alanının planimetrik olarak hesaplanması ..... 17
**Şekil 2.5:** Basınç yarılanma zamanı metodu ile mitral kapak alanı hesaplanması ..... 18
**Şekil 4.1:** Çalışmadaki 316 hastanın takip sonrası mitral darlığı ağırlık derecesi değişimi ..... 36

## TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo 2.1:** Mitral Darlıklı Hastalarda Ekokardiyografi Endikasyonları ..... 12
**Tablo 2.2:** Ekokardiyografik Mitral Kapak Skoru Belirleyicileri..... 15
**Tablo 2.3:** Mitral darlığı ağırlık derecesine göre sınıflandırılması ..... 16
**Tablo 3.1:** Transtorasik Aort ve Triküspit Kapak Skorları ..... 30
**Tablo 4.1:** Hastaların genel özellikleri. ..... 32
**Tablo 4.2:** Başlangıç mitral kapak skorlarına göre hastaların sıklığı..... 32
**Tablo 4.3:** Hastaların başvuru sırasındaki ve son takipteki ekokardiyografik verileri ve kalp hızı ..... 33
**Tablo 4.4:** Hastaların başvuru sırasında ve son kontrollerindeki mitral ve triküspit yetmezliklerinin sıklıkları. ..... 34
**Tablo 4.5:** Hastaların başvuru sırasında ve son kontrollerindeki aort yetmezliklerinin sıklıkları ..... 34
**Tablo 4.6:** Mitral kapak alanında değişiklik olan ve olmayan gruplarda takip süreleri 35
**Tablo 4.7:** Mitral darlığında progresyonu etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi ..... 38

# 1.GİRİŞ

Mitral darlığı görülme sıklığı, Avrupa ve Amerika gibi gelişmiş topluluklarda azalmakla beraber ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde halen göreceli olarak yüksek orandadır. Mitral kapak darlığı hemen daima akut romatizmal ateşin yıllar içerisinde gelişen uzun dönem komplikasyonu olarak kabul edilir (1). İnsidansı romatizmal ateşi kontrol edemeyen veya yakın zamanda kontrol altına almış bölgelerde daha yüksektir ve özellikle üretken çağdaki insanları etkilemesi nedeniyle önemlidir (2). Ülkemiz için halen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Romatizmal mitral darlığı kalp kapak hastalıklarının edinilmiş, progresyon gösteren bir formudur (3). Mitral kapakta darlık derecesi belli bir sınırı geçerse perkütan (4) veya cerrahi (5) yöntemlerle tedaviler uygulanmaktadır. Uygun zamanda tedavi edilmeyen olgularda morbidite ve mortalite oranı yüksektir.

Mitral darlığı esas olarak çocukluk çağında geçirilmiş akut ateşli romatizmanın bir sekeli olarak oluşmaktadır (1). Grup A hemolitik streptokoklarda mevcut olan M protein antijenin bir benzeri kalp dokusunda da bulunduğundan, A grubu beta-hemolitik streptokok enfeksiyonundan sonra kalpte otoimmun bir mekanizmayla pankardit ve sekel olarak kapak lezyonları oluşabilmektedir (6). Akut romatizmal ateşin geç dönem sekeli olarak en sık etkilediği kapak mitral kapaktır. Romatizmal mitral darlığı izole görülebileceği gibi beraberinde mitral yetmezliği, daha az oranlarda aort ve triküspit kapak tutulumuna ait bulgular da gözlenebilmektedir.

Akut romatizmal ateş mitral kapakta yaygın inflamatuar hastalık oluşturarak komissürlerde yapışma, kapakçıklarda kalınlaşma, fibrozis ve kalsifikasyona neden olur. Korda tendinealar da inflamatuar olaydan etkilenerek yapışma, kısalma, fibrozis ve kalsifikasyon gösterebilir (7). Patolojik olaylar neticesinde mitral kapak orifisi daralmakta, sol atriyumdan sol ventriküle olan kan akımı engellenmektedir. Sol atriyum basınç artışı ile başlayan hemodinamik olaylar uzun dönemde atrial fibrilasyon, sol atriyum ve/veya atrial appendikste trombüs oluşması, pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikülde hipertrofi/dilatasyon ve fonksiyonel triküspit yetmezliği gibi komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir. Mitral darlığı tanısında anamnez, fizik muayene (FM), elektrokardiyografi (EKG), telekardiyografinin yeri olmakla beraber en önemli tanısal araç 2 boyutlu ekokardiyografi ve Doppler

ekokardiyografidir. Ekokardiyografi hastalığın tanısı yanında, hasta takibinde önemli yer tutmaktadır.

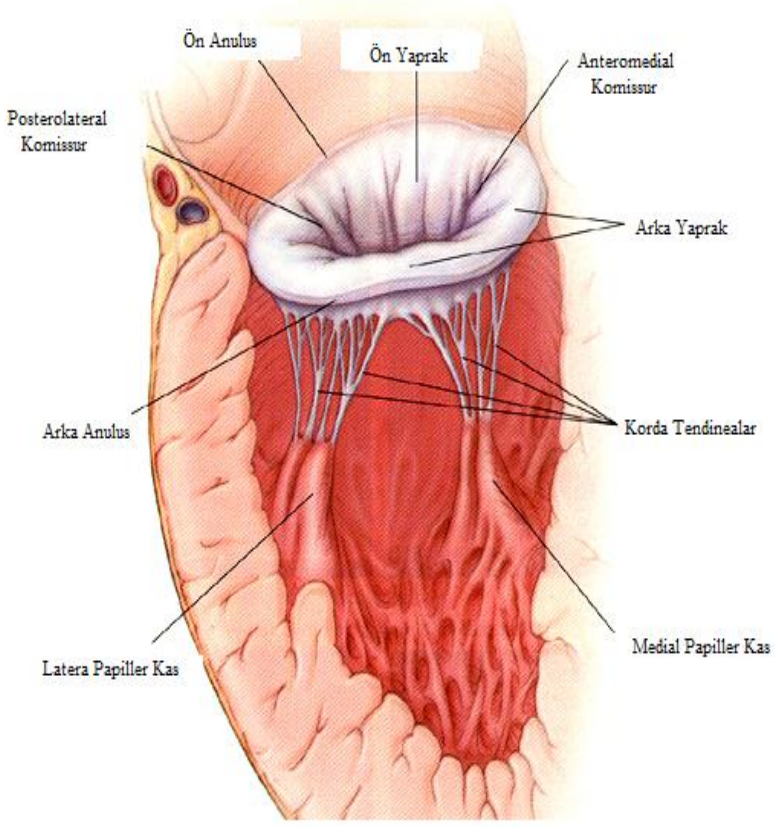
Romatizmal ateş ve romatizmal mitral darlığı iyi tanımlanmış olmasına rağmen mevcut tıbbi tedavi araçları ile hastalığın kontrolü sınırlıdır ve pek çok hasta üretken çağlarında bu hastalığın komplikasyonları ile karşı karşıya kalmaktadır. Bu komplikasyonlar arasında mitral darlığının doğasından kaynaklananları olduğu gibi, hastalığın tedavi seçeneklerinden biri olan olan mitral kapak değişimi ile ilişkili mekanik kapak trombüsü, enfeksiyonu ve antikoagülan tedaviyle ilişkili komplikasyonlar sayılabilir. Romatizmal mitral darlığı hayat boyu devamlılık gösteren progresif bir hastalıktır. Erken dönemlerde yavaş, stabil bir seyir gösterirken, daha sonra progresyonu hızlanabilmektedir (8). Hastalığın seyri ülkelerin gelişmişlik düzeyi ve coğrafi faktörlerden etkilenmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, tropikal bölgelerde hastalık hızlı progresyon göstermektedir (9). Mitral darlığı progresyonuna yönelik yapılan az sayıda ve küçük çaplı çalışmalarda mitral kapak alanı kaybının hastalar arasında farklılık gösterdiği belirtilmiş; fakat bu farkı belirleyen faktörler büyük ölçüde aydınlatılamamıştır. Hastalık progresyonu ile ilgili net patofizyolojik mekanizmalar mevcut olmamakla birlikte, bu konuda bazı görüşler söz konusudur. Yeni streptokokal enfeksiyonlara bağlı tekrarlayan kardit ataklarının mı progresyona neden olduğu, yoksa ilk romatizmal hasarın şiddeti ile oluşan mitral kapaktaki travmanın mı progresyona neden olduğu tartışmalı bir konudur.

Bu çalışmada takibimizde olan romatizmal mitral darlıklı hastaların ekokardiyografik verilerinden yola çıkarak darlığın yıllık progresyon hızını belirlemek ve progresyon hızına etkili faktörleri tanımlamayı amaçladık. Ayrıca kapak hastalığı yaygınlığının kapak lezyonlarına yol açan olayın şiddeti ile uyumlu olabileceğini düşünerek "toplam kapak skoru" adında bir değişken oluşturup bu değişkene ait skorun mitral darlığı progresyonunu ön görmede katkısının olup olmadığını araştırmayı planladık.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Mitral Kapağın Yapısı ve Fonksiyonu

Mitral kapak, sol atriyum ile sol ventrikülü biribirinden ayıran atriyoventriküler kapaktır (Şekil 2.1). Mitral kapak apparatusu kapakları kalbin iskeletine bağlayan mitral annulus, ön ve arka yapraklar, kapakların uçlarından papiller kaslara doğru uzanan korda tendinealar, papiller kas ve papiller kasın tutunduğu ventrikül duvarından oluşmaktadır (10). Bu nedenle mitral kapak işlevini görürken, kapakçıkları ve subvalvuler yapıları ile birlikte fonksiyonel bir ünite olarak çalışır.




**Şekil 2.1:** Mitral kapağın anatomik görünümü

Mitral kapağın şekil ve büyüklükleri birbirinden farklı olan 2 kapakçığı vardır:
1. Ön *"anterior"* (septal veya aortik ) kapakçık: Üçgen yapıda ve daha büyüktür.
2. Arka *"posterior"* (mural) kapakçık: Daha dar yapıdadır. Arka mitral kapakçık ön mitral kapakçığa göre daha ince bir korda tendinea ile tutunmuştur. Bu nedenle hareketi hem sistolde hem de diastolde korda ile kısıtlanmıstır (11).

Kapakçıklar kollajenle desteklenmiş endotelyal yapılar olup, nöromuskuler komponentleri yoktur. Kapakçıklar makroskopik olarak ince, yarı saydam, düzgün ve parlak görünümlüdür. Kapakçıkların arasında açıklığı sağlayan anterolateral ve posteromedial olmak üzere iki komissural yapı vardır. Sol ventrikül epikardiyal lifleri kalbin bazalinden aşağı iner ve apekste iki papiller kası oluştururlar. Bunlar anterolateral papiller kas ve posteromedial papiller kastır (11). Posteromedial ve anterolateral papiller kaslar ise her iki kapakçığa da giden korda tendineaları verir.

Mitral kapak normalde sistol sırasında ventrikül içi basınç artışı ile tam koapte olarak sol atriyuma kanın geri kaçmasını engeller. Diyastol sırasında da ventrikül içerisine doğru serbestçe salınarak 4-6 $cm^2$ 'lik geçiş alanı oluşturur. Böylece ventrikül doluşuna, bir kısıtlama olmaksızın, izin verir.

### 2.2. Mitral Darlığın Etiyolojisi - Akut Romatizmal Ateş – Romatizmal Kardit

Mitral darlığı, esas olarak mitral kapağın romatizmal tutulumunun bir sekeli olarak oluşur (1,12). Mitral darlığı nedeniyle mitral kapak cerrahisine giden hastaların kapaklarının patolojik incelemesinde %99 oranında romatizmal değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (12). Buna rağmen mitral darlıklı hastaların ancak %50-70 inde romatizmal ateş öyküsü vardır (13,14). Romatizmal dışı mitral darlık nedenlerinin sıklığı %1 in altındadır. Bu grupta mitral kapağın konjenital malformasyonu, sol atriyal miksoma, annuler kalsifikasyon, sistemik lupus eritematozus, mukopolisakkaridoz gibi nedenler yer almaktadır.

Romatizmal ateş insidansının azaldığı gelişmiş ülkelerde bununla ilişkili mitral darlığı insidansı da azalmaktadır (15). Buna rağmen örneğin ABD'de dönem dönem romatizmal ateş salgınları görülebilmektedir (16). Bunun olası nedeni streptokokların virulans artışı veya romatizmal ateş prevalansının yüksek olduğu bölgelerden gelen göçler olduğu düşünülmektedir (17).

A grubu beta hemolitik streptokok nedeniyle farenjit enfeksiyonu geçiren bazı hastalarda otoimmun mekanizmalar ile akut romatizmal ateş meydana gelmektedir. Patojeniteden sorumlu olan faktör, A grubu beta hemolitik streptokokların yüzeyinde bulunan M proteinidir. Yüzden fazla M protein subtipi mevcut. Romatojenik tiplerin faringeal dokuya afinitesi yüksektir (18). Özellikle iyi tedavi edilmeyen farenjit olgularında A grubu beta hemolitik streptokok yüzeyinde bulunan M proteinin anti-fagositik özelliği sayesinde faringeal dokuda iki haftaya kadar kalabilmektedir (7). M proteini vücudumuzda eklem, kalp, bağ dokusu, beyin gibi bazı organlardaki proteinlerle benzerlik göstermektedir. Örneğin kalp kapağındaki laminin proteini gibi. M proteinine karşı gelişen antikor, bu benzerlikten dolayı eklem, kalp, beyin gibi dokularımızdaki antijenik benzer proteinlerle etkileşime girer ve otoimmun inflamatuvar hasar meydana getirir. Buna akut romatizmal ateş denir. Grup A streptokok enfeksiyonundan (tonsillofarenjit ya da kızıl şeklinde) 3 hafta sonra ortaya çıkar (19) . Ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi yapısal şikâyetlerle başlar. Deri, santral sinir sistemi, eklem, kalp ve bağ dokusunu tutarak eksudatif ve proliferatif enflamasyona yol açar. Artrit, kore, kardit, subkutan nodül, eritema marjinatum gibi değişik klinik belirtilerle kendisini gösterir. Kalpte tutulum pankardit şeklindedir. Valvulit tanısı; kardiyak dinleme bulguları ile beraberinde mitral ve/veya aort yetmezliğine ait ekokardiyografik bulgularla konulur (20, 21). Kalp dışındaki dokularda kalıcı bir hasar oluşmazken, özellikle mitral ve aort kapakta kalıcı hasara yol açabilmektedir.

Akut ateşli romatizma geçiren %50 olguda romatizmal kardit meydana gelir (22). Romatizmal kardit geçiren olguların da yaklaşık yarısında sekel bırakan romatizmal kalp kapak hastalığı meydana gelir (1). En çok tutulan kapak %90 tutulum oranıyla mitral kapaktır (23). Romatizmal kalp kapak hastalarının %25' inde izole mitral darlığı, %40 olguda ise mitral darlığı ve yetmezliği beraber gözlenir. Mitral kapak tutulumu olan hastaların %50 sinde çoklu kapak tutulumu söz konusudur. Olgularda %35 oranında beraberinde aort kapak tutulumu, %6 oranında triküspit kapak tutulumu gözlenmektedir. Pulmoner kapak tutulumu ise nadirdir (7). Cinsiyet açısından bakıldığında izole mitral darlığı görülme oranı kadınlarda 2 kat daha fazladır (13, 24).

Akut romatizmal ateşe bağlı mitral kapakta gelişen valvulit akut dönemde kapakta yetersizlik yapabilir. Akut hastalık sırasında kapaktaki ciddi travma neticesinde gelişen kapak yetersizliğine bağlı akut kalp yetersizliği gelişebilmektedir. Bu dönemde myokardite bağlı akut kalp yetersizliği de gelişebilmektedir. Eğer bu akut evre atlatılırsa uzun dönemde hem yetersizlik hem de darlık gelişebilmektedir. Romatizmal mitral darlığı romatizmal mitral yetmezliği ile kıyaslandığında genellikle başlangıcının daha geç olduğu yönünde bazı veriler mevcuttur. Kamboçya ve Mozambik'te ekokardiyografik tarama çalışmasında romatizmal kalp hastalığı saptanan olgularda mitral kapağın tutulum yüzdesi sıra ile %87 ve %98 saptanmış, bu vakaların hepsinde mitral yetmezliği ön planda olduğu belirtilmiş, mitral darlığı ise saptanmamıştır (23). Romatizmal mitral kapak cerrahisi yapılan hastalarla ilgili bir çalışmada ise 30 yaş altı olgularda genellikle pür mitral yetmezliği olduğu, yaş arttıkça pür mitral darlığı ve mitral darlık-yetmezlik kombinasyonu olan hastaların sayısının arttığı ortaya konmuştur (25). Gelişmekte olan ülkelerde yetersiz antibiyotik kullanımı, streptokokların artmış virulansı ilk romatizmal atağın daha ağır olmasına neden olmaktadır (25). Bu tip ağır ilk romatizmal ataklar mitral darlığı için dejeneratif aşamalar gözlenmeden ilk atakta komissural adezyon ile sonuçlanabilir. Bunun yansıması olarak gelişmekte olan ülkelerde 20'li yaşlarda hatta 20 yaş altında semptomatik mitral darlığı gözlenebilmektedir (25). Oysa gelişmiş ülkelerde semptomatik mitral darlığı 30-50'li yaşlarda gözlenmektedir (14).

A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonuna bağlı gelişen tonsillofarenjitin erken ve etkin tedavisi ile akut romatizmal ateş gelişiminin önlenebileceği, antibiyotik proflaksisi ile de tekrar atak gelişiminden korunulabileceği gösterilmiş ve uygulanması önerilen yöntemlerdir (7, 20).

### 2.3. Mitral Darlığın Patofizyolojisi

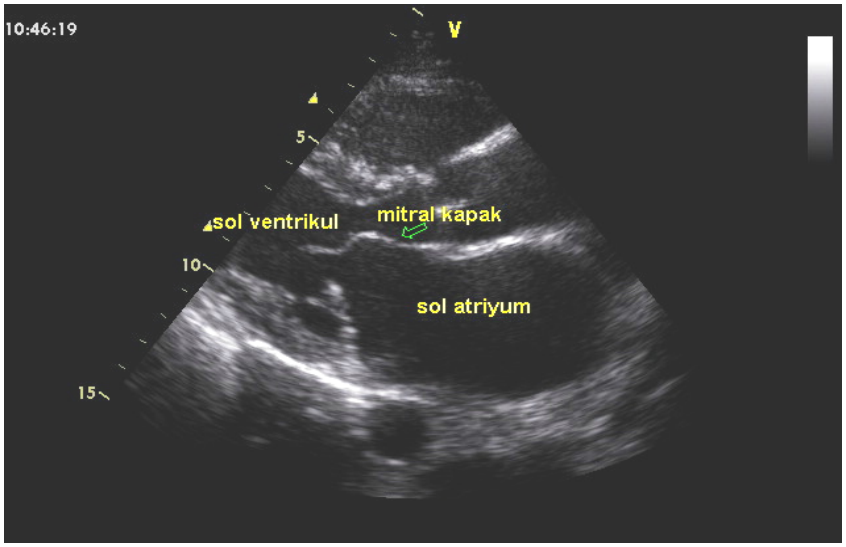
Akut romatizmal kardit; perikard, miyokard ve endokard tabakalarının etkilendiği bir pankardit tablosudur. Akut romatizmal endokarditin en sık görülen patolojik lezyonu mitral valvulitisdir. Mitral kapak tutulumu; kapak uçlarında, koaptasyon bölgesinde verrü olarak adlandırılan bir milimetre çaplarında inci tanesi

gibi çıkıntılar oluşumu ile başlar (14). İlerleyen dönemde yaprakçıklarda fibröz doku birikimi ile yapraklar kalınlaşır ve normal kapak morfolojisi kaybolur. Travmaya uğramış mitral kapakta distrofik kalsifikasyonlar oluşur. Hastalığın progresyonu ile romatizmal kapak hastalığı için tanısal bazı patolojik değişiklikler mitral kapakta oluşmaya başlar (14, 25):

- Yaprakların komissur bölgelerinde füzyon
- Korda tendinealarda kısalma, kalınlaşma, füzyon

Bunlara ek olarak yaprakçıklarda kalınlaşma, fibrozis, kalsifikasyon gelişir (26). Mitral darlığı oluşumuna neden olan bu tip dejeneratif değişiklikler on yıllar içinde gelişir (1). Hastalığın tekrarlayan alevlenme ve remisyon periyodları ile birbirini izleyen kardit atakları sonucu fibröz doku birikimi bu tip dejeneratif değişikliklere yol açar.

Sonuçta simetrik, santral oval şekilli orifisi olan, tipik "balık ağzı" şeklinde mitral kapak darlığı oluşur. Diyastol sırasında kapak hareketleri kısıtlandığı için, en dar yerini çoğu zaman kapak uçlarının, daha az olarak da kalınlaşıp kısalmış kordaların oluşturduğu; tabanını ise annulusun oluşturduğu bir huni şekli izlenir (Şekil 2.2).




**Şekil 2.2:** Romatizmal mitral kapağın 2 boyutlu ekokardiyografi ile parasternal uzun eksen görüntüsü

Yapraklarda kalınlaşma, kalsifikasyon ve kordal tutulum derecesi hastalar arasında farklılık gösterir. Tekrarlayan romatizmal ateş atakları neticesinde oluşan kronik romatizmal aktivitenin fibröz doku birikimine yol açarak komissural füzyon ve kordal kısalmaya yol açtığı düşünülmekte; fakat yapraklarda kalınlaşma ve kalsifikasyonun primer olarak deforme kapaktan geçen kronik türbülan akımın yarattığı stres neticesinde olduğu düşünülmektedir. Bunu destekleyen görüş olarak Güney Afrikada yapılan bir çalışmada 270 saf mitral darlıklı hastanın sadece 5'inde (%2), 219 saf mitral yetmezlikli hastaların ise %47 sinde akut romatizmal ateş saptanmıştır (25). Gelişmekte olan bu tip ülkelerde saf mitral yetmezliği 10-20'li yaşlarda gözükmekte, bu dönemde kapaklarda skarlaşma izlenmemektedir. Saf mitral darlığında %100 izlenen komissural füzyonun yaşla birlikte tekrarlayan romatizmal ateş atakları neticesinde geliştiği düşünülmektedir (25). Bu görüşü destekleyen başka bir hipotez ise; mitral valvuloplasti sonrası romatizmal ateş epizodu olmadan tekrarlayan mitral darlık vakalarında yapraklarda kalınlaşma ve kalsifikasyon neticesinde tekrar darlık oluşmakta, ancak tekrar komissural füzyon oluşmamaktadır (27, 28).

Sık rastlanmasına ve tedavisinde önemli adımlar atılmış olmasına rağmen romatizmal mitral darlığı patofizyolojisindeki bütün sırlar açıklanamamıştır. Bu süreç yineleyen akut romatizmal ateş ataklarıyla belirginleşse de kronik inflamasyon, skar ve fibroz doku oluşumu son ataktan sonra da devam ederek yıllar sonra ciddi kapak hasarını ortaya çıkarmaktadır. İşte bu kronik sürecin mekanizması halen tartışma konusudur ve iki farklı görüş öne sürülmektedir;

1. Devam eden düşük derecede romatizmal aktivite
2. İlk hasarın gelişmiş olduğu kapaklarda hemodinamik streslerin etkisi (29)

### 2.4. Mitral Darlığın Kliniği

Yetişkinlerde mitral kapak açıklığı 4-6 santimetrekaredir. Kapak alanı 2,5 santimetrekarenin altına inmeye başlayınca semptomlar başlar (30). Mitral darlığının primer hemodinamik sonucu diyastolde sol atriyum ile sol ventrikül arasındaki basınç gradiyenti oluşumudur. Diyastolik transmitral gradient mitral darlık için önemli bir parametredir (31). Transmitral gradient sol atriyumda basınç artışına yol açmakta, o da geriye doğru iletilmekte, zamanla pulmoner venöz, kapiller, arteriyel

basınç ve rezistans artışına neden olmaktadır. İzole mitral darlığında sol ventrikül sistolik ve diyastolik basınçları genellikle normaldir. Ciddi darlık durumunda sol ventrikül doluş ve diyastol sonu hacim azalmasına bağlı olarak kardiyak debi ve atım hacminde düşme olmaktadır.

Hidrolik denklemlerden yola çıkıldığında, herhangi bir orifis alanında transmitral gradienti belirleyen faktörler, transvalvuler akım hızının karesi ve diyastolik doluş periyodudur (30). Diyastolik doluş periyodunu belirleyen en önemli faktör ise kalp hızıdır. Kalp hızındaki artış diyastol zamanını sistole nazaran daha fazla kısaltır; mitral kapaktan geçen kan akımının süresi azalır. Bu nedenle takikardi; hastanın fonksiyonel kapasitesi ne olursa olsun transvalvüler gradienti ve sol atriyumdaki basıncı artırır (32). Bu durumda semptomu olmayan hastada gelişebilecek atriyal fibrilasyon, hastada akciğer ödemi belirti ve bulgularına yol açabilecektir. Stres, egzersiz, gebelik, hipervolemi, hipertiroidi gibi durumlar transvalvuler kan akım hızını artırarak kapak gradientinin artmasına neden olurlar. Mitral darlığı olan hastalarda atriyal kasılma transmitral gradienti yaklaşık %30 oranında artırır. Atriyal fibrilasyon geliştiğinde kalp debisinde yaklaşık %20 azalma olur (33).

Mitral kapak alanı 1,5 santimetrekarenin üzerinde ise genellikle istirahatte semptom gözlenmez (34). Buna rağmen transmitral akım hızında artış veya diyastolik doluş süresinde kısalma olursa bu durum transmitral gradient artışına, sol atriyal basınç artışına ve de semptom oluşmasına neden olur. Hafif mitral darlığı olan hastalarda ilk semptomlar eforla, emosyonel stres, enfeksiyon, hamilelik, atriyal fibrilasyon neticesinde olmaktadır (34).

Mitral darlık ciddiyeti arttıkça istirahatte kardiyak debi normalin altına iner (34) ve eforla artmaz (35). Pulmoner vaskuler hastalığın derecesi mitral darlıklı hastada semptomlar için belirleyicidir (34, 36, 37). Pulmoner arteriyoler direnç artışı ile pulmoner akıma karşı ikinci bir direnç oluşmakta (13, 37), bu sayede akciğerler pulmoner ödemden korunmaktadırlar (13, 37). Pulmoner arteriyoler direnç oluşumunda fonksiyonel ve yapısal değişiklikler rol oynar (alveoler bazal membran kalınlaşması, nöroreseptör adaptasyonu, lenfatik drenaj artışı, transpulmoner endotelin spillover hızının artışı gibi) (8). Bazı hastalarda ek reversible değişiklikler pulmoner venler seviyesinde olmaktadır (38). Düşük kardiyak output, artmış

pulmoner arteriyoler direnç ciddi mitral darlığı olan hastaların uzun süre asemptomatik ya da minimal semptomatik kalmasını sağlamaktadır (34, 37).

Romatizmal mitral darlıklı hastaların takibinde, hastaların yarısına yakınında mitral darlığı komplikasyonları nedeniyle akut olarak kliniklerinde bozulma olabilmektedir (14). Bu komplikasyonlar:

1. Atriyal fibrilasyon (AF): Mitral darlıklı hastaların %45'inde takipte paroksismal AF gelişmektedir**.** Mitral darlığında sol atriyal basınç artışı ve sonucunda sol atriyal genişlemeyle yeniden şekillenme olmakta ve AF gelişmektedir. AF sıklığı darlıktaki ciddiyet, artan yaş ve diğer kapak anormallikleri varlığıyla ilişkili olarak artmaktadır. AF başlaması sol atriyal kasılmanın bozulması ve diyastol süresinde olan kısalma nedeniyle hastanın kliniğinde bozulmaya yol açmaktadır (39).
2. Tromboembolik olaylar: Profilaktik antikoagülasyon kullanımı öncesi hastaların %13 ile %26 sında sistemik tromboembolik olaylar gözlenmekteydi ( 13,40). Sıklıkla emboli kaynağı sol atriyum ve/veya sol atriyal appendikstir.
3. Pulmoner hipertansiyon: Mitral darlığının sık gözlenen bir komplikasyonudur. Sol atriyal basıncın geriye yansıması sonucu pasif pulmoner basınç artışı ve reaktif pulmoner vasküler hastalık sonucu pulmoner hipertansiyon gelişmektedir. Pulmoner hipertansiyon sonuç olarak sağ ventrikül hipertrofisi ve genişlemesi, triküspit yetersizliği, sağ atriyal basınç artışı ve sağ kalp yetersizliği gelişimine neden olmaktadır.
4. İnfektif Endokardit: Takiplerde oluşabilecek infektif endokardit hastanın kliniğinde akut bozulmalara neden olabilmektedir.

### 2.4.1. Mitral Darlığında Tanı

Mitral darlığı tanısında anamnez, FM, telekardiyografi, EKG ve ekokardiyografi yer tutmaktadır. Hastaların hiç semptomu yokken anormal FM bulgusu ile tanı konabilir (14, 41). Bazı hastalarda yorgunluk, nefes darlığı, bazen de pulmoner ödem başvuru semptomu olabilir. Bazılarında AF başlangıcı veya bir embolik olay mitral darlığı olan hastada ilk başvuru nedeni olabilir (13). Nadiren hemoptizi, ses kısıklığı, disfaji nedeniyle başvurabilirler. Transmitral akım artışına yol açacak kardiyak debi artışı veya diyastolik doluşu azaltacak takikardi transmitral gradiyent artışına yol açarak orta derecede mitral darlığı olsa bile şikâyetlerin

oluşmasına neden olabilir. Bir kısım hastada mitral darlığı tanısı ilk olarak bu gibi streslere maruz kalma sonrası konulmakta iken, geri kalan hastalarda ise sekonder komplikasyonlar olan AF gelişimi veya embolik olaylar sonrası tanı konulmaktadır (8).

Romatizmal mitral darlığının karakteristik dinleme bulguları S1 şiddetinde artma, mitral açılma sesi, düşük frekanslı mid-diyastolik rulman ve presistolik üfürümdür. Bu bulgular romatizma dışı mitral kapak darlığı yapan durumlarda da gözlenebilir. Mitral darlığına bağlı üfürüm düşük perdeli diyastolik üfürüm olup en iyi apeksten sessiz ortamda, sol yana yatan hastada, expirasyon sonunda duyulur.
Mitral açılma sesi mitral kapak uçlarının kapak açılımından sonra oluşan gerilimine bağlıdır (42). Mitral açılma sesi A2 sesinden hemen sonra duyulur. Ciddi pulmoner hipertansiyon, düşük kardiak output, kalsifik-immobil kapak varlığında mevcut FM bulguları gözlenmeyebilir. A2-mitral açılma sesi arasındaki sürenin kısa, diyastolik üfürüm süresinin uzun olması daha ciddi mitral darlığı lehine bulgulardır (43). Kronik dönemde pulmoner hipertansiyon gelişimi ile P2'de sertleşme, fonksiyonel triküspit yetmezliğine bağlı sistolik üfürüm duyulabilir (7). Telekardiyografi ve EKG mitral darlığı lehine indirekt bulguları gösterir. Sol atriyal büyüme, pulmoner venöz konjesyon, sağ kalp etkilenimi gibi bulgular gözlenebilir. Saf mitral darlığında genellikle sol ventrikül ile ilgili telekardiyografik ve elektrokardiyografik patolojik bulgu izlenmez. Rutin biyokimyasal testlerde özellik izlenmez. Bu hastalarda araştırılmış veya araştırılmakta olan birçok biyokimyasal parametre vardır, ancak hiçbiri tanı ve tedavi takibinde rutin olarak kullanılmamaktadır (7). Mitral darlığı tanısı ve derecesinin değerlendirilmesinde asıl tanısal araç 2 boyutlu ekokardiyografi ve Doppler ekokardiyografidir (44-47).

### 2.5. Mitral Darlığında Ekokardiyografi

Mitral darlığı olan hastalarda ayrıntılı bir ekokardiyografik inceleme (2 boyutlu transtorasik, Doppler ve gerekirse transözofajiyal (TEE) ekokardiyografi) ile kalp kateterizasyonuna gerek kalmadan hastaların tanısı konulup, takipleri ve tedavi planı yapılabilir. Bu konuda Tablo 2.1'de ACC/AHA tarafından transtorasik ve TEE ekokardiyografi endikasyonları belirtilmiştir (8):

**Tablo 2.1:** Mitral Darlıklı Hastalarda Ekokardiyografi Endikasyonları

| |
|---|
| **Sınıf I** |
| 1.Mitral darlığı tanısı, hemodinamik olarak ciddiyetinin değerlendirilmesi (ortalama gradient, mitral kapak alanı, pulmoner arter basıncı) , ek kapak lezyonlarının değerlendirilmesi, kapak morfolojisinin değerlendirilmesi (perkutan mitral valvulotomi için uygun mu? ) (Kanıt Düzeyi: B) |
| 2. Mitral darlığı olduğu bilinen hastalarda semptom veya bulgularda değişme olursa tekrar ekokardiyografi ile hastaların değerlendirilmesi (Kanıt Düzeyi: B) |
| 3. Klinik semptom ve bulgular ile istirahatte Doppler ekokardiyografik bulgular arasında uyumsuzluk varsa efora hemodinamik cevabı (ortalama gradient, pulmoner arter basıncı) değerlendirmek amacıyla (Kanıt Düzeyi: C) |
| 4. Perkütan mitral balon valvuloplasti öncesi sol atriyal trombüs ve mitral yetmezliğini daha iyi değerlendirmek gerektiğinde TEE yapılmalı (Kanıt Düzeyi: C) |
| 5. Transtorasik ekokardiyografi verileri yetersizse mitral kapak morfoloji ve hemodinamik verileri değerlendirme açısından TEE önerilir. (Kanıt Düzeyi: C) |
| **Sınıf IIa** |
| 1. Asemptomatik stabil klinik seyir gösteren hastaların özellikle pulmoner arter basıncı açısından belirli aralıklarla ekokardiyografik kontrolleri yapılmalı (ciddi mitral darlığı için her yıl; orta derece mitral darlığı için 1-2 yılda bir; hafif mitral darlığı için 3-5 yılda bir) |
| **Sınıf III** |
| 1. Transtorasik ekokardiyografi verileri yeterli ise mitral kapak morfolojisi ve hemodinamik veriler açısından TEE rutin olarak yapılmamalı |

Transtorasik ekokardiyografi ile romatizmal mitral darlığı; romatizmal olmayan etiyolojiden çoğunlukla kolaylıkla ayırt edilebilir. Romatizmal mitral darlığında komissural füzyonun primer orifisi kapattığı, interkordal füzyonun

sekonder orifisi kapattığı huni şekline benzeyen deforme kapak yapısı oluşur. İki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi ile mitral darlığı hastasında şunlara bakılabilir (48):

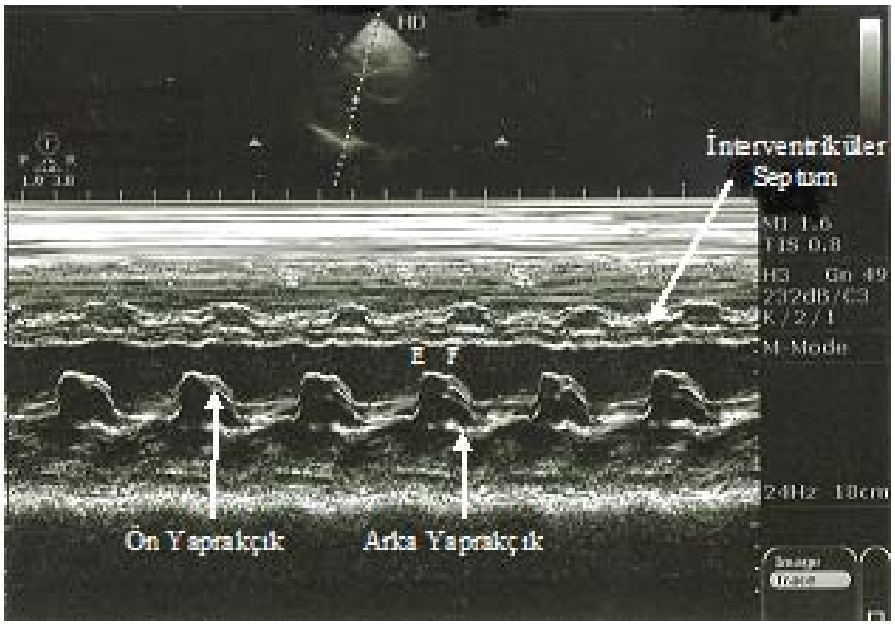
1. Kapak yapısı ve kordalar: hareket, kalınlaşma, kalsifikasyon
2. Darlık derecesi: kapak alanı, gradientler
3. Sol atriyum büyüklüğü
4. Pulmoner arter basıncı
5. Sağ ventrikül
6. Eşlik eden mitral yetmezliği var mı?
7. Mitral darlığı dışında diğer kapaklarda tutulum var mı?

İki boyutlu ekokardiyografi ve M-mod ekokardiyografide mitral darlığı için tipik olan bulgular şunlardır (49):

1. Mitral yapraklarda ve subvalvuler yapılarda kalınlaşma, kalsifikasyon
2. E-F eğiminde azalma (M-mod)
3. Parasternal uzun aks görünümünde mitral ön yaprakta diastolde "buz hokeyi sopası" görünümü
4. Arka mitral yaprakta hareketsizlik
5. Parasternal kısa aks'ta " balık ağzı" görünümü
6. Sol atriyum çap artışı, eşliğinde potansiyel sol atriyal trombüs oluşumu

Normalde diyastolde mitral kapak olduğu yerde açılmaz, sol ventriküle doğru hareket ederek ön kapakçık öne, arka kapakçık arkaya doğru hareket edecek, kapakçık uçları birbirinden uzaklaşacak ve kapakçıklar birbirine paralel olarak açılacaktır (6). Mitral darlıkta komissurdeki yapışıklık nedeniyle kapakçıklar birbirinden tam ayrılamaz. Daha büyük olan mitral ön kapakçık, amplitüdü azalmış olsa da, öne doğru hareket gösterir ve yapışıklık nedeniyle arka kapakçığı da çekerek arka kapakçığın da öne doğru hareket etmesine neden olur (6). M-Mod ekokardiyografide her iki kapakçığın da aynı yönde öne hareketi görülebilir (Şekil 2.3) Mitral darlığında komissurlardaki yapışıklık sonucu hareket kısıtlanması esas olarak kapakçıkların uç kısmındadır. Kalınlaşma ve kalsifikasyon da en fazla uç kısımda gözlenir. Diyastolde kan sol atriyumdan sol ventriküle hızla boşalamadığından ve boşalma dar orifisten olduğundan kapakçıkların gövde kısımları yüksek volüm nedeni ile sol ventrikül apeksine doğru kubbeleşme

"doming" gösterirler (6). Mitral darlığı ağırlaştıkça kapakçıkların orta ve bazal kısımlarında da kalsifikasyon gelişebilir, inflamatuar olay korda tendinealarda da yapışma, kısalma, fibrozis ve kalsifikasyona neden olarak mitral alt yapıyı da bozabilir.




**Şekil 2.3:** Mitral darlığı olan hastada M-Mod ekokardiyografi görüntüsü, E-F eğiminde azalma izlenmekte

İki boyutlu ekokardiyografi ile mitral darlığın morfolojik görünümü (yaprakçık hareketleri, kalınlaşma, kalsifikasyon, subvalvuler yapı) değerlendirilmesi sonrasında; mitral kapağa girişimsel tedavinin tipi ve zamanı hakkında bilgi elde edinilir. Ayrıca morfolojik görünüm romatizmal hasarın mitral kapakta ne derece ağırlıkta etkilenme yaptığı hakkında bilgi verir. Morfolojik görünümle ilgili olarak *"Wilkins"* ekokardiyografik mitral kapak skoru (50) geliştirmiştir (Tablo 2.2):

**Tablo 2.2:** Ekokardiyografik Mitral Kapak Skoru Belirleyicileri:

| Derece | Mobilite | Subvalvuler Yapı | Kalınlaşma | Kalsifikasyon |
|---|---|---|---|---|
| **1** | Sadece yaprakçık ucunda hareket kısıtlı | Minimal subvalvuler kalınlaşma var veya yok | Yaprakçık uçlarında minimal kalınlaşma var veya yok (kalınlık < 5 mm) | Kalsifikasyon en fazla bir alanda (parlak eko ) |
| **2** | Yaprakçığın orta ve bazal kesimi mobil | Kordaların 1/3 proksimalinden daha az bir kesiminde kalınlaşma | Yaprakçıkların kenar kesimlerinde, 5-8 mm arasında kalınlaşma | Yaprakçık kenarlarında yer yer kalsifikasyonlar |
| **3** | Kapak diastolde öne hareketli | Subvalvuler kalınlaşma 1/3 distal kordalara kadar yaygın | Kapakçık kalınlaşması (5-8 mm) | Yaprakçıkların ortasına dek yayılan birden fazla kalsifikasyonlar |
| **4** | Hareketsiz veya minimal hareketli kapak | Papiler kaslara dek kordaların tamamı kalın | Tüm kapakçık dokusu kalınlaşmış (> 8-10 mm) | Kapak dokusu yaygın olarak kalsifik |

Mitral darlığının ciddiyetinin belirlenmesi (48, 51):

1. Mitral Kapak Alanı
   a. Planimetrik yöntem
   b. Basınç yarılanma zamanı yöntemi
   c. Devamlılık denklemi
   d. Proksimal eş hız yüzeyleri yöntemi (*proximal isovelocity surface area: PISA*)
2. Gradient Hesabı (Transmitral Gradient

Normal mitral kapak alanı 4-6 $cm^2$ dir. Ekokardiyografik olarak mitral darlığı Tablo 2.3'deki gibi hafif, orta ve ciddi mitral darlığı şeklinde sınıflandırılabilir (8):

**Tablo 2.3:** Mitral darlığı ağırlık derecesine göre sınıflandırılması:

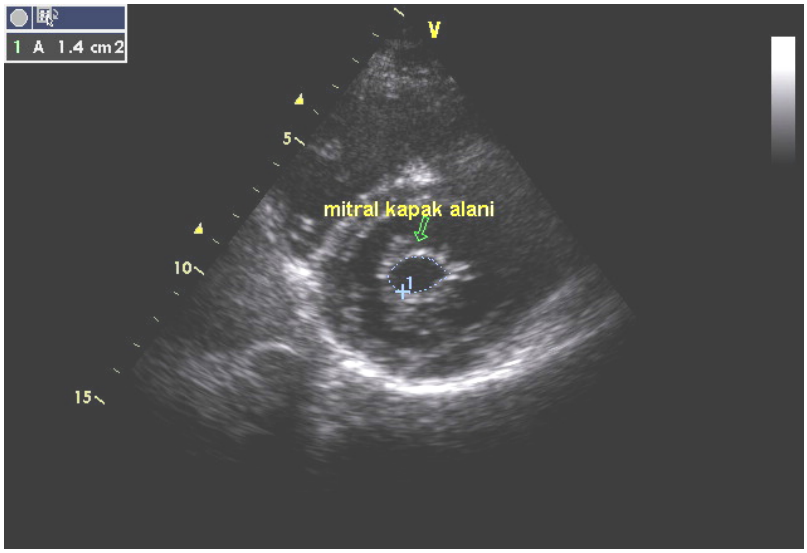
| MD Ciddiyeti | Mitral Kapak Alanı | Ortalama Gradient | PulmonerArter Basıncı |
|---|---|---|---|
| Hafif MD | > 1,5 $cm^2$ | < 5 mmHg | < 30 mmHg |
| Orta MD | 1 - 1,5 $cm^2$ | 5-10 mmHg | 30-50 mmHg |
| Ciddi MD | < 1 $cm^2$ | > 10 mmHg | > 50 mmHg |

MD: Mitral darlığı

### 2.5.1. Planimetrik olarak Mitral Kapak Alanının Hesaplanması :

İki boyutlu ekokardiyografi ile kapak uçları seviyesinden alınan parasternal kısa eksen görüntüde, diyastolde mitral orifisin iç sınırlarının çizilmesi ile planimetrik mitral kapak alanı hesaplanabilir (Şekil 2.4). Planimetrik olarak 2 boyutlu ekokardiyografide ölçülen mitral kapak alanının cerrahi sırasında ve kateterizasyon sırasında ölçülen mitral kapak alanı ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (49). Mitral darlığında mitral kapak huni şeklini aldığından en küçük kapak alanı uç kısımdadır ve akımı esas engelleyen yer burası olduğu için doğru ölçüm kapak ucundaki en küçük orifisin saptanıp, mitral kapak alanının buradan hesaplandığı ölçümdür. Daha üst kesitten yapılan ölçüm mitral kapak alanını hatalı olarak büyük gösterecektir (6). Planimetrik ölçüm yaparken parasternal kısa eksen kesitte aortadan-mitral kapak-papiller kas düzeyine inip; papiller kas düzeyinde tekrar yukarı doğru çıkarken mitral kapağın ilk görüntülendiği planda, en küçük kapak alanının saptanması ve ölçümün planimetrik olarak buradan yapılması gereklidir (6). Planimetrik kapak ölçümü yapmak için doğru teknik kullanılması gerekmektedir. Ölçüm sırasında ekokardiyografi aletinin *"gain"* ayarları düşük tutulur. Yüksek *"gain"* ile çalışıldığında, özellikle kalsifik kapaklardan fazla miktarda yüksek frekanslı ses dalgaları yansıyacağından ve kalın bir eko huzmesi oluşacağından kapak alanının olduğundan küçük ölçülmesi söz konusu olacaktır (52). Görüntü kalitesi iyi olmayan

hastalarda planimetrik yöntem kullanılmamalıdır (51). Ayrıca, ileri derece deforme, kalsifik, morfolojisi değişmiş kapaklarda da planimetrik ölçüm sağlıklı değildir (6).




**Şekil 2.4:** Mitral kapağın parasternal kısa eksen görüntüsü, mitral kapak alanının planimetrik olarak hesaplanması

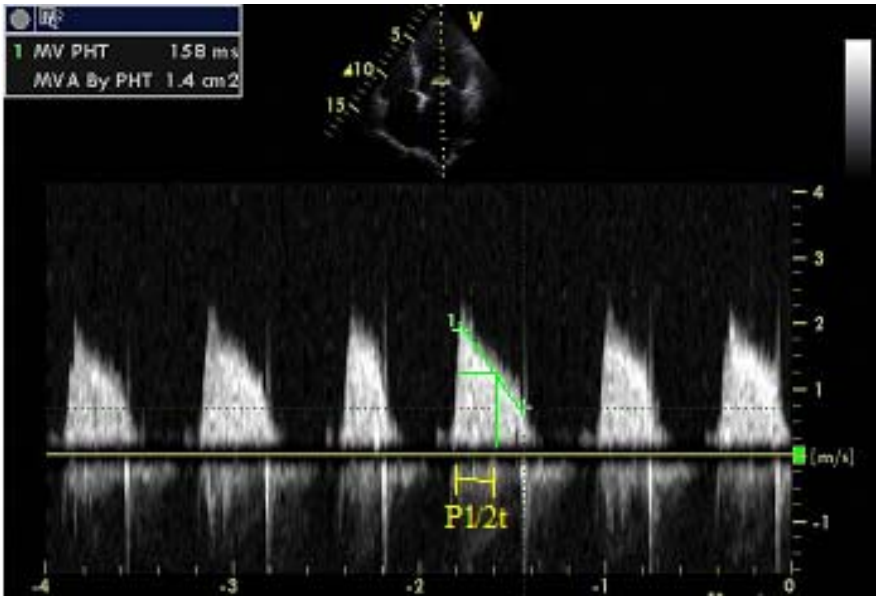
### 2.5.2. Basınç Yarılanma Zamanı (P1/2t) ile Mitral Kapak Alanı Hesaplanması (Şekil 2.5) :

Mitral kapak alanı hesaplanmasında kullanılan başka önemli bir metoddur (53). Mitral darlıklı hastada daralmış kapaktan geçen akımın oluşturduğu basınç gradientinin düşüş hızı mitral kapak alanı ile orantılıdır. Başka bir ifadeyle erken maksimum mitral diyastolik gradientin yarıya düşmesi için geçen zaman mitral darlığın derecesine bağlıdır. Mitral diyastolik akım hızları ekokardiyografi ile kolaylıkla ölçülmektedir.

Basınç yarılanma zamanı maksimum diyastolik transmitral gradientin ölçüldüğü zaman ile maksimum transmitral gradientin yarıya düştüğü zaman arasındaki aralıktır (P1/2t). Doppler ekokardiyografi ile elde edilen P1/2t değerleri Gorlin formülü ile hesaplanan mitral kapak alanı ile karşılaştırıldığında 1 $cm^2$ mitral kapak alanının P1/2t = 220 milisaniyeye denk geldiği hesaplanmıştır (49).

**Mitral Kapak Alanı (MKA) = 220 / P1/2t**

P1/2t yöntemi ile mitral kapak alanının doğru hesaplanması için CW Doppler huzmesinin diyastolik kan akımına paralel olması gereklidir. P1/2t gradientin yarıya düşme zamanı olduğundan kardiak siklusun uzunluğundan, kalp hızından, kalp debisinden, mitral yetersizliği varlığından etkilenmez (6 ). Birlikte orta-ileri derece aort yetmezliği varsa P1/2t kullanılmamalıdır. Artmış sol ventrikül diyastolik doluş nedeni ile sol ventrikül diyastol sonu basıncı hızla yükseleceğinden P1/2t kısa olacaktır (6).




**Şekil 2.5:** Basınç yarılanma zamanı metodu ile mitral kapak alanı hesaplanması

### 2.5.3. Devamlılık Denklemi ile Mitral Kapak Alanı Hesaplanması :

Mitral kapak alanı hesaplamada başka bir yöntemdir. Daha zahmetli ve hata payı yüksek olan bir yöntemdir. Hata esas olarak aort ve pulmoner arter çapında, dolayısıyla alanında yapılmaktadır (48, 6). Pratikte önemli aort yetmezliği nedeniyle P1/2t metodu ile MKA hesaplanamayan hastalarda; planimetrik hesaplanan alana

ilave olarak yapılmalıdır (54). Prensip şudur: stenotik olan kapaktaki atım volümü stenotik olmayan kapaktaki atım volümüne eşittir.

Atım Volümü = Kapak alanı **x** Velosite Zaman İntegrali (VZİ)
**Mitral Kapak Alanı x** VZİ mitral = Aort Kapak Alanı **x** VZİ aort

### 2.5.4. PISA Yöntemi ile Mitral Kapak Alanının Değerlendirilmesi:

Mitral darlığında mitral doluş sırasında kapağın atriyal yüzeyinde oluşan eş hız yüzeylerinin esas alındığı bu yöntem, zaman alıcı olması, eş yüzey hemisferinin ve mitral kapaklar arasında kalan açının ölçümünden kaynaklanabilecek hatalar nedeniyle ile yaygın olarak kullanılmamaktadır.

### 2.5.5. Mitral Kapak Gradientinin Değerlendirilmesi

Doppler ekokardiyografi ile mitral kapakta sol atriyum ile sol ventrikül arasındaki basınç gradienti hesaplanılabilir. Mitral kapaktaki basınç gradienti:
$\mathbf{G = 4V^2}$ formülü ile hesaplanmaktadır (55). Buradaki "V" kapaktan geçen kan akımın hızını göstermektedir. Basınç gradientini kapak alanı kadar kapaktan geçen kan akım miktarı ve kalp hızı da etkilemektedir. Takikardik bireyde kapakta darlık ciddi olmasa bile, gradient yüksek çıkabilir. Fazla diüretik almış hipovolemik kişilerde ağır mitral darlığına rağmen düşük mitral gradient elde edilebilir. Transmitral gradienti değerlendirirken hastanın kalp hızı ve volüm statusu göz önüne alınmalıdır (49,6). Mitral darlıklı hastalarda bazen erken maksimum gradient ortalama gradiente göre çok yüksek çıkabilmektedir. Bu durum genellikle birlikte bulunan mitral yetersizliğinin oluşturduğu erken transvalvuler akım hızındaki artmaya bağlıdır.

### 2.5.6. Mitral Yetmezliği ve Diğer Kapakların Değerlendirilmesi

Mitral yetmezliği ve diğer kapak tutulumları transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilebilir. Mitral yetmezliği (MY) değişik derecelerde mitral darlığı ile birliktelik gösterebilir. MY ciddiyeti tedavi seçimini etkiler; ciddi MY varlığında komissurotomi, perkütan mitral balon valvuloplasti (PMBV) kontrendikedir (49). MY transmitral pik basınç gradientini artırır. Planimetrik ve Doppler ile kapak ölçümünü etkilemez. Romatizmal mitral kapak tutulumundan sonra ikinci sırada aort kapak tutulumu gelir, daha az oranda triküspit tutulumu olabilir. Aort ve triküspit tutulumları darlık/yetmezlik şeklinde olabilir. Renkli Doppler ile aort yetmezliği değerlendirilirken diyastolde sol ventrikülde mitral darlığı da varsa iki jet akımı oluşur, bu değerlendirmede önemlidir (49). Triküspit darlığının Doppler akımı mitral darlığına benzer (49). Triküspit kapak tutulmasa bile mitral darlığına bağlı pulmoner hipertansiyon neticesinde triküspit yetmezliği gelişebilir. İzole romatizmal mitral darlığı varsa sol ventrikül çap, kalınlık ve fonksiyonları genellikle normaldir

## 2.6. Mitral Darlığının Tedavisi

Mitral darlığında tedavi zamanı ve şeklinin belirlenmesinde hastanın semptomları ile transtorasik ve transözofajial ekokardiyografi bulguları önemli rol oynar. Hafif mitral darlığı olup (mitral kapak alanı > 1,5 $cm^2$, mitral ortalama gradient <5 mmHg) asemptomatik olan hastalarda cerrahi ya da perkütan tedavi endikasyonu yoktur, bu hastaların belirli aralıklarla takibi önerilmektedir (8). Mitral darlık nedeni olan romatizmal ateşe karşı sekonder profilaktik korunma önerilmektedir. Daha ciddi mitral darlığı; hastalarda perkütan ya da cerrahi girişimsel tedavileri gerekli kılmaktadır. Genel olarak iki tip tedavi şekli vardır:

a. Perkütan mitral balon valvuloplasti
b. Cerrahi tedaviler (kapalı komissurotomi, açık komissurotomi, mitral kapak replasmanı)

Orta ve ciddi mitral darlığı varsa (mitral kapak alanı < 1,5 $cm^2$) ve hasta semptomatikse perkütan veya cerrahi tedavi endikasyonu vardır (8). Uygun şartlarda ilk tercih perkütan mitral balon valvuloplastidir. Mitral kapak morfolojisi işlem

başarısının en önemli belirleyicisidir. PMBV için uygun hastaları belirlemek amacıyla daha önce belirttiğimiz gibi *Wilkins ve arkadaşları* tarafından ekokardiyografik skorlama sistemi geliştirmiştir. Wilkins mitral kapak skoru 8 veya altında puan alan olgularda erken ve uzun dönem sonuçlar iyi iken, 8 üstündeki skorda işlemin başarı oranı düşmekte ve işleme bağlı akut komplikasyon (MY gibi) olasılığı artmaktadır. (56). Kapak skoru 11 'in üstünde ise PMBV önerilmemektedir (55). PMBV için 3-4.derece MY olmaması, sol atriumda trombüs olmaması gereklidir. PMBV işlemine karar vermeden önce kapağın daha ayrıntılı incelenmesi, MY derecesi, sol atriyal trombüs açısından TEE yapılması önerilmektedir. Hasta asemptomatikse pulmoner arter basıncı hemodinamik etkinin sonucunu gösterdiği için tedaviye karar vermede önemlidir. Pulmoner arter basıncı istirahatte 50 mmHg üstündeyse veya eforla 60 mmHg üstünde ise, kapak morfolojisi uygunsa PMBV önerilmektedir (8). PMBV klinik uygulamaya 1980'li yıllarda girmiştir. İşlemin başarısı romatizmal süreçte oluşan komissural füzyonu açabilme ile ilişkilidir. Deneyimli merkezlerde, kapak morfolojisi de uygunsa işlem %90'ın üstünde başarı ile yapılabilmekte, komplikasyon oranı ise düşük seviyelerde (%3 ün altında) kalmaktadır. Bu hastaların %80-90'ında 3-7 yıl boyunca restenoz gelişmemektedir (57, 58, 59).

PMBV için uygun olmayan hastalar mitral kapak cerrahisi açısından değerlendirilir. En eski cerrahi yaklaşım kapalı komissurotomidir. Kapalı mitral komissürotominin sonuçları PMBV ile benzer olduğundan günümüzde pek uygulanmamaktadır. Kardiyopulmoner by-pass gelişimi ile açık mitral komissurotomi ve mitral kapak değişimi uygulanan yöntemler olmuştur. Ciddi subvalvuler hasarı olan, belirgin kalsifik kapaklarda mitral kapak değişimi tercih edilen yöntemdir. Mitral kapak cerrahisi endikasyonları (8):

1. Orta-ciddi mitral darlığı, NYHC Klâs III-IV semptomatik durumu olup; perkütan mitral balon valvuloplasti için uygun olmayan hastalar ( beraberinde 3-4 MY varlığı, uygun olmayan kapak morfolojisi, antikoagülasyona rağmen sol atriyal trombüs varlığı)
2. Ciddi mitral darlığı, NYHC Klâs I-II semptomu olan, PMBV için uygun olmayan hastalarda istirahatte pulmoner arter basıncı 60 mmHg üstündeyse (sınıf IIa endikasyon)

## 2.7. Mitral Darlığının Doğal Seyri

Mitral darlığı hayat boyu süreklilik gösteren ve seyri esnasında progresyon gösteren bir hastalıktır. Hastalığın erken yıllarında genellikle yavaş seyir gösteren stabil bir klinik izlenmekte, ilerleyen dönemlerde seyrinde progresif hızlanma gözlenmektedir (13, 14, 60). Mitral darlığın doğal seyri kapsamında 2 farklı durumdan söz etmek gerekir:

1.Hastaların/hastalığın kliniğe yansıyan doğal seyri (semptom, mortalite, …)

2.Hemodinamik ve ekokardiyografik verilerin doğal seyri

Öncelikle romatizmal mitral darlığın kliniğe yansıyan doğal seyrinden bahsedebiliriz. Mitral darlığının doğal seyri özellikle mitral kapağa müdahale tekniklerinin gelişmediği veya hastaların operasyonu istemediği dönemlerde belirlenmiştir (1, 24, 60). Mitral darlığı doğal seyrine yönelik ilk çalışmalar Rowe ve arkadaşlarının (24), Olesen ve arkadaşlarının (60) yaptığı çalışmalardır. Bu çalışmalarda medikal tedavi ile takip edilen hastaların mortalitesinin yüksek olduğu bulunmuştur. Ellis ve arkadaşlarının (61) yaptığı çalışmada mitral valvulotomi mortalitede belirgin düşüş sağlamıştır. Tedavisiz mitral darlıklı hastaların 10 yıllık yaşam oranı ortalama %50-60 oranında olup, bu oran hastanın semptom durumuyla ilişkilidir (24, 60). Asemptomatik ya da minimal semptomatik hastaların 10 yıllık yaşam oranı %80 in üstündedir ve bu hastaların %60'ında semptomlarda progresyon yoktur (14, 24, 60). Belirgin, ciddi semptomatik hastalarda 10 yıllık yaşam %0-15 oranlarındadır (13, 60). Ciddi pulmoner hipertansiyon varlığında ortalama yaşam süresi 3 yılın altına düşmektedir (62).

Romatizmal ateş ilk atağından sonra mitral darlığı semptomlarının ortaya çıkışı için belirli bir süre geçer. Bu dönem asemptomatik dönemdir. Bu süre coğrafi bölgeye, ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre değişkenlik göstermektedir (1, 14, 25). Kuzey Amerika ve Avrupa gibi gelişmiş ülkelerde klasik mitral darlığı seyri farklılık göstermektedir. Romatizmal ateş ilk atağından sonra semptom çıkması için geçen bu asemptomatik, latent dönem yaklaşık 20-40 yıldır. Romatizmal ateş insidansında azalma ile birlikte mitral darlığı seyri daha hafif ve yavaş olmuştur. (14, 41)

Ortalama başvuru yaşı günümüzde 50-60'lı yaşlara çıkmıştır (63). Valvulotomiye giden hastaların 1/3'ünden fazlasının 65 yaş üstünde olduğu saptanmıştır (63).

Romatizmal mitral darlığı prevelansının yüksek görüldüğü, az gelişmiş ülkelerde mitral darlığının progresyonu daha hızlıdır. Bunun nedeninin ilk romatizmal atağın daha şiddetli olması, yetersiz antibiyotik kullanımı, yeni ve daha virulan streptokokal enfeksiyonlara bağlı tekrarlayan romatizmal epizotlar olabileceği düşünülmektedir. Bunun neticesinde 10-20'li yaşlarda ciddi-semptomatik mitral darlığı gelişebilmektedir (14). Buraya kadarki çalışmalarda hastalardaki klinik bozulmanın mitral kapakta darlığın progresyonu ile ilişkili olup olmadığına yönelik veri belirtilmemiştir. Bundan sonra bahsedeceğimiz seyir hemodinamik ve ekokardiyografik verilerin doğal seyri ile ilgilidir.

Mitral kapakta darlık progresyonuna yönelik ilk çalışmalar Dubin ve arkadaşlarının (64) 1970'li yıllarda yaptığı kardiak kateterizasyon çalışmalarıdır. Kırk iki mitral darlıklı hastada hemodinamik incelemeler sırasında Gorlin formülü ile mitral kapak alanı hesaplanmış ve hastalar ortalama 3 yıl takip edilmiş. Hastaların 27 sinde mitral darlığında progresyon gözlenmişken (0,32 $cm^2$ /yıl), 15 hastanın ortalama 3,7 yıllık takibinde mitral kapak alanı değişmemiştir. Bu çalışma üzerine gündeme mitral darlık ile ilgili 2 kavram gelmiş: 1. Progresyon gösteren mitral darlık 2.Progresyon göstermeyen mitral darlık. Bu çalışmada akla gelen başka bir soru da niçin bazı hastalarda hızlı progresyon gözlenirken bazı hastalarda stabil kapak alanı gözlenmektedir. Hastalığın ilk dönemlerinde mitral darlığından aktif romatizmal sürecin sorumluğu olduğu düşünülmüş; fakat ilerleyen dönemlerde romatizmal sürecin progresyon üzerine etkili olmayacağı düşünülmüş. Buna neden olarak: a) çalışmadaki orta yaş grubunda yer alan hastalarda mevcut coğrafi bölgelerinde romatizmal ateşin gözlenmesinin nadir olacağı b) romatizmal aktiviteyi gösteren testlerin her iki grupta da normal oluşu ileri sürülmüştür.

Romatizmal mitral darlıklı hastaların mitral kapak alanlarının doğal seyrine yönelik yapılan ilk 2 boyutlu ve Doppler ekokardiyografi çalışması Gordon ve arkadaşlarının (65) 50 romatizmal mitral darlıklı hasta ile yaptıkları çalışmadır. Bu hastalar ortalama 39 ay takip edilmişler ve ortalama mitral kapak alanı kaybı 0,09 ± 0,21 $cm^2$ /yıl olarak saptanmıştır. Wılkıns Ekokardiyografik kapak skoru $\geq$ 8 olan grupta mitral darlık progresyonu; ekokardiyografik skor < 8 olan gruba göre daha

hızlı saptanmış. İlk ekokardiyografideki pik mitral gradienti ve ortalama mitral gradienti yüksek olan hasta grubunda mitral darlık progresyon hızı daha yüksek bulunmuş. İlk kapak alanı büyük olan hastalarda hızlı progresyon lehine anlamlı sonuç bulunmamış.

Alex Sagie ve arkadaşlarının yaptığı 103 hastadan oluşan mitral darlığının progresyon hızı ve progresyonu etkileyen faktörler üzerine yapılan çalışma en fazla hasta ile yapılmış ekokardiyografik çalışmaydı (66). Bu çalışmada 1983-1993 yılları arasında başvuran 103 romatizmal mitral darlıklı hasta incelenmiş. Bu hastaların en az 1 yıl takipli olması ve mitral kapağa hiç müdahale yapılmamış olması gerekli görülmüştür. Hastaların %74'ü kadın, takip süresi 3,3± 2 yıl, başlangıç ortalama yaşı 61 olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde, mitral kapakta daralma hızının hastadan hastaya farklılık gösterdiği, ortalama daralma hızının 0,09 ± 0,13 $cm^2$ /yıl olduğu saptanmıştır. Çalışma grubundaki 28 hastanın takibinde kapak alanında hiç değişiklik olmamış, 40 hastada hafif azalma olmuş (<0,1 $cm^2$ /yıl), 35 hastada ise hızlı progresyon gözlenmiş (≥ 0,1 $cm^2$ /yıl). Hafif mitral darlığı olan hastalarda orta ve ciddi mitral darlığı olanlara göre progresyonun daha hızlı olduğu görülmüştür. Çok değişkenli regresyon analizi yapıldığında hastaların ilk mitral kapak alanları ve ekokardiyografik skorlarının yıllık mitral kapak alanında azalmayı göstermede zayıf belirteç olduğu saptanmıştır (66). Ayrıca aort yetmezliği daha ciddi olan hastalarda mitral kapakta progresyon aort yetmezliği hafif veya olmayanlara göre daha hızlı bulunmuş. Yaş, cinsiyet, hastanın kalp ritmi, MY derecesi, ekokardiyografik skorun progresyon üzerine etkili olmadığı saptanmıştır.

Alex Sagie ve arkadaşlarının (66) yaptığı 103 hastalık çalışmada, Gordon ve arkadaşlarının (65) yaptığı çalışmaya benzer şekilde mitral darlığı progresyon gösterirken, buna paralel olarak pik ve ortalama mitral gradient artışı gözlenmemiştir. Mitral gradienti ve bununla ilişkili olarak sol atrium basıncını mitral darlık dışında etkileyen bazı faktörler nedeniyle bu şekilde bir sonuca varıldığı düşünülmektedir. Bu faktörler kalp hızı, kardiak debi, kan volümü, atrium çapı ve kompliansıdır (66). Alex Sagie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada öne çıkan başka bir durum ise hafif mitral darlığı olan hastalarda mitral darlığın progresyonunun, ciddi mitral darlıklı hastalara göre daha hızlı olmasıdır. Bu sonuç kapak progresyonu üzerine etkisi tartışılan iki patofizyolojik mekanizmayı gündeme getirmiştir (14):

1. Sürekli devam eden romatizmal aktivitenin varlığı. Bu durumun kronik romatizmal aktivite zemininde dönem dönem alevlenmeler veya yeni oluşan romatizmal ataklar ile olduğu öne sürülmektedir.
2. Kalsifik aort darlığına benzer mekanizma ile (67) yapısı bozulmuş kapak üzerinde değişmiş akım paternlerinin yapmış olduğu travma.

Aort darlığında benimsenen görüş şudur: Anatomik olarak yapısı bozulmuş kapak üzerine değişmiş akım paternlerinin oluşturduğu travma etkisi, bunun neticesinde kapakta kalınlaşma olduğu düşünülmüştür (64). Orta yaş grubu ve yaşlılarda gözlenen kalsifik aort darlığının burada açıklanan nonspesifik süreç ile progresyon gösterdiği ve bu hastalarda altta yatan romatizmal aktivite veya konjenital bir olayın olmadığı belirtilmiştir (67). Travmaya bağlı kapakta kalınlaşmaya örnek başka durum ise korda rüptürü sonrası gelişen mitral yetmezliğin lokal travma ile kapakta kalınlaşmaya yol açmasıdır ( 68).

Özellikle ciddi mitral darlıklı hastalarda kapak yeteri kadar travmaya uğramış olduğu için akımla yeniden travmaya uğrayacak kapak dokusu bulunmadığından progresyonun daha yavaş olduğu düşünülmekte, oysa hafif-orta mitral darlıklı hastalarda az da olsa değişen akım paterni kapakta travmaya yol açıp kapağın kalınlaşmasına, kalsifikasyonuna ve fibrozise neden olabilmektedir. Alex Sagie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalması 61 olduğu düşünülerek, bu dönemde devam eden romatizmal aktiviteden ziyade kapak üzerinde kronik travmanın progresyon üzerine daha etkili olabileceği düşünülmüştür.

İsrail'de yapılan mitral darlığın doğal seyrine yönelik bir çalışmada ise orta derece mitral darlığı olan, ek kapak hastalığı olmayan, hafif MY veya MY si olmayan 36 hasta yer almış (3). Ortalama 71± 15 ay takip edilen hastaların yaş ortalaması 43 ± 12,2 yıl olarak saptanmış. Yıllık mitral kapak alanı kaybı ortalama 0,04 ± 0,11 $cm^2$ /yıl olarak saptanmış. Bu çalışmada 15 hastada (%42) takipte mitral kapak alanında herhangi bir değişiklik olmamış, 10 hastada ise hızlı progresyon gözlenmiştir (0,12 + 0,11 $cm^2$ /yıl). Çok değişkenli analizler yapıldığında mitral darlığı progresyonu ile hastaların yaşının, başlangıç ortalama mitral gradientinin, ekokardiyografik olarak belirlenmiş mitral kapak skorunun ilişkisi saptanmamış. Çok değişkenli analizlerde başlangıç mitral kapak alanının büyüklüğü mitral darlığı progresyonu için zayıf bir prediktör olarak saptanmış. (p=0,007).

Bu konuda yapılan bir seri hemodinamik ve ekokardiyografik çalışma sonucunda romatizmal mitral darlığı seyrine yönelik bazı sonuçlara varılabildi:

1. Romatizmal mitral darlığı progresyon gösteren bir hastalıktır; fakat progresyon hızı hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir.
2. Çalışmalarda yıllık mitral kapak alan kaybı ve progresyon gösteren grubun yüzdesi benzer bulunmuştur (%58-70)
3. Mitral darlığı stabil seyreden, yıllar içinde takipte mitral kapak alanı değişmeyen belirli oranda hasta grubu mevcut (%30-42)
4. Progresyona yol açan faktörler konusunda ortak sonuç söz konusu değil. İlk mitral kapak alanı, ortalama mitral gradient, ekokardiyografik skor gibi bazı faktörler çalışmalarda öne çıkarken, herhangi bir faktörün progresyona yol açtığına yönelik kuvvetli görüş birliği yok.
5. Progresyon üzerine söylenen bazı patofizyolojik mekanizmalar söz konusu olsa bile henüz net patofizyolojik mekanizma belirlenmiş değil; fakat değişik görüşler mevcuttur.

# 3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

## 3.1. Hasta Populasyonu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi Laboratuvarı ve Cebeci Kampüsü Kalp Merkezi Ekokardiyografi Laboratuvarında 1998 – 2010 yılları arasında yapılmış olan romatizmal mitral darlıklı hastaların 2 boyutlu ve Doppler ekokardiyografi raporları retrospektif olarak toplandı. Ekokardiyografi raporları 1998 yılından bu yana Microsoft Access programı aracılığıyla geliştirilmiş taslak programda yazılıp, saklanmaktadır. Bilgisayar ortamında mitral kapak alanı belirtilmiş her mitral darlıklı hastanın ekokardiyografik verileri liste halinde çıkarıldı. Hastalar aşağıda belirtilen kriterlere göre çalışmaya alındı:

1. Kliniğimizde takip edilmiş olup, retrospektif yeterli derece 2 boyutlu ve Doppler ekokardiyografik verisi olan hastalar
2. Romatizmal nedenli mitral darlıklı hastalar
3. En az 1 yıl ve üstü ekokardiyografik takibi olan hastalar
4. Daha önce hiç perkütan mitral balon valvuloplasti yapılmamış hastalar
5. Açık ya da kapalı komissurotomi yapılmamış hastalar

Saydığımız kriterlere uygun olarak 316 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Hastaların ilk başvurudaki ekokardiyografik verileri ile kliniğimizdeki takiplerindeki en son ekokardiyografik verileri değerlendirmeye alındı. Hastaların ilk ve son ekokardiyografi verileri (yaş, cinsiyet, mitral kapak alanı, transmitral gradient, transaortik gradient, triküspit gradienti, mitral-aort-triküspit yetmezlik dereceleri, sol atrium çapı, pulmoner arter sistolik basıncı ) ve kalp hızları SPSS ‘e girildi.

### 3.2. Ekokardiyografik Analiz

#### 3.2.1. MKA'nın hesaplanması

Kliniğimizde çoğu hastada kapak alanı ölçümü planimetrik ve basınç yarılanma zamanı metodu ile yapılmaktadır. Bu değerlendirmeler sırasında ölçümler şu noktalara dikkat edilerek yapılmaktadır.

Sinus ritminde olan hastalarda yaklaşık 5 atımın ortalaması, atriyal fibrilasyonda olan hastalarda yaklaşık 7 atımın ortalaması alınarak kapak alanı belirlenmesi esasına kliniğimizde uyulmaktadır. Planimetrik ölçüm yaparken parasternal kısa eksen kesitte aortadan-mitral kapak-papiller kas düzeyine inip; papiller kas düzeyinde tekrar yukarı doğru çıkarken mitral kapağın ilk görüntülendiği planda, en küçük kapak alanının saptandığı yerden mitral orifisin iç sınırlarının çizilmesi ile ölçüm yapılmaktadır. Parasternal kısa aks görünümünden erken diyastolde mitral kapağın en dar yerinden mitral kapak alanı ölçülmektedir. Görüntü kalitesi iyi olmayan hastalarda planimetrik yöntem kullanılmamaktadır. Ölçüm sırasında ekokardiyografi aletinin *"gain"* ayarlarının düşük tutulmasına dikkat edilmektedir.

Basınç yarılanma zamanı maksimum diyastolik transmitral gradientin ölçüldüğü zaman ile maksimum transmitral gradientin yarıya düştüğü zaman arasındaki aralıktır (P1/2t). Doppler ekokardiyografi ile elde edilen P1/2t değerleri,
Mitral kapak alanı hesaplanmasında kullanılmaktadır (MKA= 220/P1/2t). Basınç yarılanma zamanı yöntemi ile mitral kapak alanının doğru hesaplanması için CW Doppler huzmesinin diyastolik kan akımına paralel olması gereklidir. P1/2t gradientin yarıya düşme zamanı olduğundan kardiak siklusun uzunluğundan, kalp hızından, kalp debisinden, mitral yetersizliği varlığından etkilenmez. Füzyon olan hastalarda aort yetmezliği akımı ile karışan veya birlikte orta-ileri derece aort yetmezliği varsa P1/2t kullanılmamaktadır.

MKA hesaplanmasında devamlılık denklemi nadiren kullanılmakta, PISA yöntemi ise hemen hemen hiç kullanılmamaktadır. Bu nedenle esas olarak planimetrik yöntem ve Doppler yöntemi ile hesaplanan kapak alanları analiz için kaydedildi

### 3.2.2. Mitral Kapak Skoru ve Toplam Kapak Skorunun Hesaplanması

Mitral kapakta romatizmal hasarın şiddetini gösteren, ekokardiyografik olarak mitral kapağın morfolojik görünümü ile belirlenebilen, Wilkins skoru ile mitral kapak skorunu belirledik (Tablo 2.2). Diğer kapaklardaki etkilenmenin derecesinin başlangıçtaki veya takiplerdeki romatizmal atağın şiddetini ve dolayısıyla mitral kapak darlığının progresyon hızını belirleyebileceği şeklinde bir hipotez oluşturduk. Bu amaçla aort ve triküspit kapaklara ait bir skorlama sistemi geliştirdik (tablo 3.1). Bu skorlama sistemi esas alınarak iki kişi tarafından çalışmaya alınan hastaların ekokardiyografi raporları okunarak diğer kapaklara ait skorlar belirlendi ve karşılaştırıldı. Sadece iki hastada skorlamada uyumsuzluk gözlendi ve bu iki hastaya ait skorlar birlikte tekrar değerlendirilerek belirlendi. Bu şekilde elde edilen skor mitral kapak skoruna eklenerek toplam kapak skoru hesaplandı.

### 3.2.3. Kapak yetmezliklerinin derecelendirilmesi:

Triküspit ve mitral kapak yetmezlikleri çoğu hastada renkli Dopplerde regürjitan jet akımının atriyumdaki alanı esasına dayalı olarak görsel olarak derecelendirildi. Aort yetmezliğinin derecesi ise regürjitan jet akımının sol ventrikül çıkış yoluna göre kalınlığı dikkate alınarak görsel olarak belirlendi.

**Tablo 3.1:** Transtorasik Aort ve Triküspit Kapak Skorları

| **Transtorasik Ekokardiyografik Aort Kapak Skoru** |
|---|
| **0 puan** → Yapısal değişiklik yok |
| **1 puan** → Yapısal değişikliklerin olması veya hafif aort darlığı (ort. gradient <25) |
| **2 puan** → Orta derecede aort darlığı (ort. gradient 25-40) |
| **3 puan** → Ciddi aort darlığı (ort. gradient > 40, hız ≥ 4m/sn) veya AKR öyküsü |
| **Kapakta romatizmal tutulumu düşündüren yapısal değişiklikler varlığında:** |
| 2. derece, 2-3. derece AY → skora **1 puan** ekle |
| ≥ 3. derece AY → skora **2 puan** ekle |

| **Transtorasik Ekokardiyografik Triküspit Kapak Skoru** |
|---|
| **0 puan** → Yapısal değişiklik yok |
| **1 puan**→ Kapak tutulumu (hafif kalınlaşma) var, fonksiyonel bozukluk yok |
| **2 puan** → Doming / hafif hareket kısıtlılığı var, darlık ciddi değil |
| **3 puan** → Ciddi TD (ortalama gradient > 5mmHg) |
| **Kapakta romatizmal tutulum varlığı ve PAB ≤ 45 mmHg olanlarda:** |
| 2 veya 2-3. derece TY varsa → skora **1 puan** ekle |
| ≥ 3. TY varsa → skora **2 puan** ekle |

AKR: Aort kapak replasmanı, TD: Triküspit darlığı, PAB: Pulmoner arter basıncı, Ort.: ortalama

### 3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi

Analizler SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programında yapıldı. Sayısal değişkenler aritmetik ortalama ± standart sapma ve median (çeyreklerarası aralık) olarak, kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenlerin başlangıçtaki ve son kontroldeki değerlerinin anlamlı değişiklik gösterip göstermediğini test etmek amacıyla, bu değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğine göre "paired-t testi" veya Wilcoxon testi kullanıldı. Dikotom

değişkenlerin değişimi ise McNemar testi ile değerlendirildi. Doppler ile ölçülen mitral kapak alanı değişkeninde çok sayıda kayıp veri olduğundan analizlerde esas olarak planimetrik yöntemle ölçülen mitral kapak alanı dikkate alındı. Doppler ile ölçülen mitral kapak alanı ile planimetrik olarak ölçülen mitral kapak alanı arasında uyumu değerlendirmek için eldeki veriler kullanılarak sınıf içi korelasyon katsayısı hesaplandı. Mitral kapak alanındaki değişimi belirleyen faktörleri tanımlamak amacıyla yapılan çok değişkenli analize başlangıç mitral kapak alanı, yaş, cinsiyet, mitral yetmezliği (<2 ve ≥2 şeklinde kategorize), aort yetmezliği (<2 ve ≥2 şeklinde kategorize), başlangıç mitral kapak gradienti, takip süresi (yıl), mitral kapak skoru ve toplam kapak skoru değişkenleri alındı. Toplam kapak skoru değişkeni mitral kapak skorunu da içerdiğinden bu iki değişken arasında güçlü korelasyon mevcuttu, ve bu nedenle de bu iki değişken aynı çok değişkenli modele konmadı, her biri için ayrı bir model oluşturuldu. Artıklar normal dağılım göstermediği için bağımlı değişkene logaritmik transformasyon uygulandı ve "ln-delta mka" şeklindeki değişken bağımlı değişken olarak kullanıldı. Çok değişkenli analizde geriye doğru elemeli stepwise yöntem uygulandı. Tüm analizlerde p değerinin <0,05 olması anlamlı kabul edildi.

# 4. BULGULAR

## 4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Kliniğimizde en az 1 yıl takibi olan 316 romatizmal mitral darlıklı hasta bu çalışmada yer aldı. Hastaların 259 'u kadın (%82), 57 'si erkek (%18) idi. Hastaların çalışma başlangıcındaki yaş ortalaması 48,9 ± 12,8 bulundu. Hastaların takip süresi ortalama 4,2 ± 2,4 yıl olarak saptandı (Tablo 4.1)

**Tablo 4.1:** Hastaların genel özellikleri.

| | | |
|---|---|---|
| Cinsiyet (K/E) | n | 259 / 57 |
| | % | 82 / 18 |
| Başlangıçtaki Yaş | Ortalama ± SD | 48,9 ± 12,8 |
| | Median (IQR) | 49 (18) |
| Takip Süresi (yıl) | Ortalama ± SD | 4,2 ± 2,4 |
| | Median (IQR) | 3,6 (3,2) |

IQR: Interquartile range; SD: Standart sapma

Hastaların başlangıç mitral kapak skorları Tablo 4,2'de gösterilmiştir. 50 hastada (%15,8) değişik derecelerde gradiente sahip aort darlığı; 23 hastada (%7,3) değişik derecelerde gradiente sahip triküspit darlığı saptandı.

**Tablo 4.2:** Başlangıç mitral kapak skorlarına göre hastaların sıklığı n(%)

| **Başlangıç MKS** | **Hasta Sıklığı (n)** | **Yüzde (%)** |
|---|---|---|
| 4 | 134 | 42,4 |
| 5 | 11 | 3,5 |
| 6 | 106 | 33,5 |
| 7 | 54 | 17,1 |
| 8 | 6 | 1,9 |
| 9 | 4 | 1,3 |
| 10 | 1 | 0,3 |
| *Toplam* | *316* | *100* |

MKS: Mitral kapak skoru

### 4.2. Ekokardiyografik Parametrelerin Değişimi

Hastaların ekokardiyografik takibi sonrasında planimetrik olarak ölçülen mitral kapak alanı istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı (2,0 ± 0,6 $cm^2$ den 1,74 ± 0,5 $cm^2$ 'ye düşüş, p <0,001). Takipte mitral kapak gradientinde anlamlı artış (p=0,002) gözlendi. Hastaların kalp hızında takipte anlamlı değişiklik saptanmadı (p=0,39) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3:** Hastaların başvuru sırasındaki ve son takipteki ekokardiyografik verileri ve kalp hızı

| | **Başlangıç Değerler** | | **Son Takipteki Değerler** | | **p** |
|---|---|---|---|---|---|
| | Ort.±SD | Median (IQR) | Ort.±SD | Median (IQR) | |
| Planimetrik MKA | 2 ± 0,6 | 2 (0,7) | 1,74 ± 0,5 | 1,7 (0,6) | <0,001 |
| Mitral Kapak Gradienti | 6,4 ± 3 | 6 (4) | 6,9 ±3,4 | 6 (3) | 0,002 |
| Mitral Kapak Skoru | 5,4 ±1,3 | 6 (2) | 6,3 ± 1,5 | 6 (1) | <0,001 |
| Toplam Kapak Skoru | 6,3 ± 2,1 | 6 (2,7) | 7,4 ± 2,2 | 7 (3) | <0,001 |
| Kalp Hızı | 73,9±13,6 | 71 (15) | 73,8±13,2 | 72 (15) | 0,39 |
| Sol Atrium Çapı | 4,6 ± 0,8 | 4,5 (1) | 4,9 ± 0,8 | 4,9 (1,2) | <0,001 |
| Pulmoner Arter Basıncı | 38,3 ± 9,6 | 35 (15) | 40 ±11,7 | 40 (15) | <0,001 |

IQR: Interquartile range; Ort: Ortalama; SD: Standart sapma

Hastaların mitral yetmezliği ve triküspit yetmezliği dereceleri son takipte başlangıca göre anlamlı derecede artış gösterdi (p değerleri sırasıyla 0,003 ve

<0,001) (Tablo 4.4 ). Diğer taraftan < 2.derece ve ≥ 2.derece olarak kategorize edilen aort yetmezliği derecelerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,39) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.4:** Hastaların başvuru sırasında ve son kontrollerindeki mitral ve triküspit yetmezliklerinin sıklıkları.

| **MY derecesi** | **Başlangıç n (%)** | **Son kontrol n (%)** | **p** | **TY derecesi** | **Başlangıç n (%)** | **Son kontrol n (%)** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| yok | 26 (8,2) | 20 (6,3) | | yok | 28 (8,9) | 6 (1,9) | |
| <1 | 85 (26,9) | 78 (24,7) | | <1 | 152 (48,1) | 152 (48,1) | |
| ≥1 ve < 2 | 137 (43,4) | 135 (42,7) | 0,003 | ≥1 ve < 2 | 93 (29,4) | 83 (26,3) | <0,001 |
| ≥2 ve < 3 | 64 (20,3) | 75 (23,7) | | ≥2 ve < 3 | 33 (10,4) | 60 (19,0) | |
| ≥3 | 4 (1,3) | 8 (2,5) | | ≥ | 10 (3,2) | 15 (4,7) | |
| *Toplam* | *316 (100)* | *316 (100)* | | *Toplam* | *316 (100)* | *316 (100)* | |

TY: Triküspit yetmezliği, MY: Mitral yetmezliği

**Tablo 4.5:** Hastaların başvuru sırasında ve son kontrollerindeki aort yetmezliklerinin sıklıkları

| **AY derecesi** | **Başlangıç n (%)** | **Son kontrol n (%)** | **p** |
|---|---|---|---|
| < 2 | 282 (89,2) | 283 (89,6) | 0,39 |
| ≥ 2 | 34 (10,8) | 33 (10,4) | |
| *Toplam* | *316 (100)* | *316 (100)* | |

AY: Aort yetmezliği

### 4.3. Planimetrik yöntem veya basınç yarılanma zamanı (Doppler) yöntemi ile mitral kapak alanı ölçümlerinin karşılaştırılması

Basınç yarılanma zamanı yöntemi ile kapak alanı ölçülen hastaların sayısı başlangıçta 160, takipte ise 124 idi. Değişimi değerlendirmek için hem başlangıçta hem de son takipte bu yöntem ile kapak alanı ölçülmüş olan (bu değişken için eksik verisi olmayan) hastaların sayısı ise 79 idi. Doppler ile ölçülen MKA değişkeninde çok sayıda eksik veri olduğundan analizlerde esas olarak 316 hastada ölçülen planimetrik MKA dikkate alındı. Doppler ile ölçülen MKA ile planimetrik olarak ölçülen MKA arasındaki uyumu değerlendirmek için bakılan sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC), hem başlangıç ölçümlerinde hem de son takipte elde edilen ölçümlerde iki yöntem arasındaki uyumun mükemmel olduğunu gösterdi (Başlangıçtaki ölçümler için ICC: 0,91 (%95 CI 0,88-0,94); son değerlendirmedeki ölçümler için ICC: 0,94 (%95 CI 0,92-0,96)).

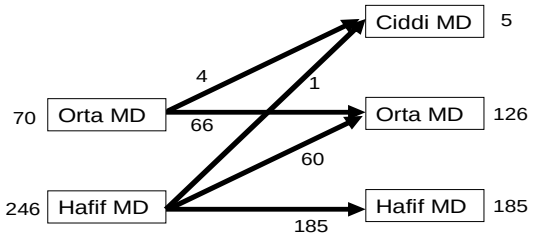
### 4.4. Mitral Darlığının Progresyon Hızı ve Progresyon Üzerine Etkili Faktörler

Mitral kapakta yıllık daralma hızı ortalama 0,071 ± 0,095 $cm^2$/yıl, median 0,046 cm2/yıl (min: 0,0; max: 0,69; IQR: 0,92) olarak bulundu. MKA 316 hastanın 95'inde takipte hiç değişmedi (%30,1), 221 hastada ise takipte azalma yönünde değişim gösterdi (%69,9). MKA değişen grubun takip süresi; kapak alanı değişmeyen gruba göre daha uzun bulundu (p<0,001) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6:** Mitral kapak alanında değişiklik olan ve olmayan gruplarda takip süreleri

| | **MKA değişiklik var** | | **MKA değişiklik yok** | | **p** |
|---|---|---|---|---|---|
| | Ort.±SD | Median (IQR) | Ort.±SD | Median (IQR) | |
| Süre (yıl) | 4,5 ± 2,4 | 3,9 (3,7) | 3,5 ± 2,2 | 3 (2,7) | <0,001 |

Şekil 4.1 de farklı mitral darlığı derecesindeki hastaların progresyonu gösterilmiştir. Toplam 316 hastanın 64 'ünde mitral darlığı ağırlık derecesi 1 derece arttı,1 hastada ise takipte hafif mitral darlığından ciddi mitral darlığına geçiş gözlendi. Mitral darlığı ağırlık derecesi en az 1 derece artan grup toplamın %20 sini oluşturmaktadır.




**Şekil 4.1:** Çalışmadaki 316 hastanın takip sonrası mitral darlığı ağırlık derecesi değişimi ( n ) (MD: Mitral darlığı)

Çok değişkenli analizde mitral kapak skoru ile toplam kapak skoru için ayrı modeller oluşturuldu. Mitral kapak skoru için yapılan modele yaş, cinsiyet, başlangıç MKA, ilk mitral yetmezliği (<2 ve ≥2 şeklinde kategorize), ilk aort yetmezliği (<2 ve ≥2 şeklinde kategorize), mitral kapak skoru, başlangıç mitral kapak gradienti, takip süresi (yıl) alındı ve geriye doğru eleme yapılarak son model oluşturuldu. Son modelde hastaların takip sürelerine ek olarak ekokardiyografik kriterlerden başlangıç MKA'nın daha büyük olmasının ve mitral kapak skorunun yüksek olmasının mitral darlığında progresyonu belirleyici faktörler olduğu sonucuna varıldı (tablo 4.7). Bu modelin, her ne kadar mitral darlığındaki progresyonu etkileyen faktörleri anlamlı olarak belirlemiş olsa da, progresyondan sorumlu faktörlerin sadece %23,8'ini gösterebildiği görüldü ($R^2$= 0,238). Bu modelde ≥2. derece aort yetmezliği varlığının progresyonu artırma yönünde trend şeklinde olası bir etkisinin olduğu gözlendi (p=0,07).

Toplam kapak skoru için yapılan modele de yaş, cinsiyet, başlangıç MKA, başlangıç mitral kapak gradienti, takip süresi (yıl), ilk mitral yetmezliği (<2 ve ≥2 şeklinde kategorize), ilk aort yetmezliği (<2 ve ≥2 şeklinde kategorize), toplam kapak skoru alındı ve benzer şekilde geriye doğru eleme yapılarak son model oluşturuldu. Son modelde hastaların takip sürelerine ek olarak başlangıç MKA'nın daha büyük olmasının ve toplam kapak skorunun yüksek olmasının mitral darlığında progresyonu artırıcı faktörler olduğu sonucuna varıldı (tablo 4.7). Ayrıca bu model de, her ne kadar mitral darlığındaki progresyonu etkileyen faktörleri anlamlı olarak belirlemiş olsa da, progresyondan sorumlu faktörlerin sadece %24'ünü gösterebildi. ($R^2$=0,243). Toplam kapak skoru modelinde (model 2) mitral kapak skoru modelinden farklı olarak aort yetmezliğinin modele girememesinin nedeni olarak toplam kapak skoru değişkeninin AY değişkeni bilgisini de içermesi düşünüldü.

**Tablo 4.7:** Mitral darlığında progresyonu etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi (Model 1 ve 2 için bağımlı değişken: Δ ln-MKA )

| | **Beta** | **Standart hata** | **t** | **p** |
|---|---|---|---|---|
| **MODEL 1*** | | | | |
| Sabit | -0,347 | 0,082 | - 4,2 | <0,001 |
| Başlangıç MKA | 0,151 | 0,021 | 7,2 | <0,001 |
| Mitral Kapak Skoru | 0,026 | 0,009 | 2,8 | 0,005 |
| Takip Süresi (yıl) | 0,026 | 0,004 | 5,9 | <0,001 |
| İlk AY (<2 ve ≥2) | 0,06 | 0,034 | 1,8 | 0,07 |
| **MODEL 2**** | | | | |
| Sabit | -0,331 | 0,065 | - 5,1 | <0,001 |
| Başlangıç MKA | 0,148 | 0,020 | 7,5 | <0,001 |
| Toplam Kapak Skoru | 0,021 | 0,006 | 3,8 | <0,001 |
| Takip Süresi (yıl) | 0,027 | 0,004 | 6,2 | <0,001 |

* Model 1 'e başlangıçta yaş, cinsiyet, başlangıç MKA, mitral yetmezliği (<2 ve ≥2 şeklinde kategorize), aort yetmezliği (<2 ve ≥2 şeklinde kategorize), başlangıç mitral kapak gradienti, takip süresi (yıl) ve mitral kapak skoru alındı. **Model 1 için R = 0,488 ; $R^2$ = 0,238**

** Model 2 'ye başlangıçta yaş, cinsiyet, başlangıç MKA, mitral yetmezliği (<2 ve ≥2 şeklinde kategorize), aort yetmezliği (<2 ve ≥2 şeklinde kategorize), başlangıç mitral kapak gradienti, takip süresi (yıl) ve toplam kapak skoru alındı. **Model 2 için R = 0,493 ; $R^2$ = 0,243**

# 5. TARTIŞMA

Romatizmal mitral darlığı gelişmekte olan ülkemiz için sık görülmesi, önemli morbidite ve mortalite nedeni olmasından dolayı önem taşımaktadır. Romatizmal mitral darlığının kronik progresif bir hastalık olduğu günümüzde artık bilinmektedir. Mitral darlığın progresyonuna yönelik hemodinamik ve ekokardiyografik çalışmalar mevcuttur. Bu konuda yapılmış en önemli iki ekokardiyografik çalışma Alex Sagie ve arkadaşları ile (n=103) (66), Gordon ve arkadaşlarının (65) yaptıkları (n=50) çalışmalardır. Bu çalışmalarda ekokardiyografik olarak romatizmal mitral darlığın progresyon hızı ve progresyon üzerine etkili faktörler araştırılmıştır. Bu çalışmalarda romatizmal mitral darlığın progresyon gösterdiği, yıllık MKA kaybının hastalar arasında farklılık gösterdiği görülmüş; fakat bu farkı hangi faktörlerin belirlediği konusunda ortak bir sonuç elde edilememiştir. Progresyona neden olan bazı patofizyolojik mekanizmalar öne sürülse de bu konu tartışmalı bulunmuştur.

Ülkemizde mitral darlığı progresyon hızı ve progresyonda rolü olan faktörler üzerine yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Yurtdışı verileri sınırlı, az sayıda hasta grubunu içermekte ve sonuçları tartışmalıdır. Bu çalışmada 316 hastanın retrospektif ekokardiyografik verilerini inceledik. Çalışmamız bu özelliği ile bugüne kadar bu konuda yapılmış en fazla hasta populasyonu içeren çalışma oldu.

Bu çalışmada mitral darlığının progresyon hızı ve progresyon üzerine etkili faktörleri araştırmanın ötesinde, ek olarak şu şekilde bir hipotezi test etmeyi amaçladık: Başlangıçtaki romatizmal atak ne kadar şiddetli ise veya devam eden inflamatuvar aktivite ne kadar yoğun ise mitral darlığının progresyonunun o kadar hızlı olacağını düşündük. İlk romatizmal atak hikayesinin hastaların %50-60'ında bulunmadığı, hikayesinde romatizmal atak olanlarda da başlangıçtaki atağın şiddetini retrospektif bir çalışmada belirlemenin güç olacağı açıktır. Diğer taraftan devam eden inflamatuvar aktivitenin zamansal değişkenliği söz konusu olacağından bunu tesbit etmek de güç olacaktır. Ancak hem ilk atağın şiddetini hem de devam eden inflamatuvar atağın derecesini indirekt olarak göstermesi açısından şöyle bir hipotez oluşturduk. İlk atak ve/veya devam eden inflamatuvar aktivite ne kadar yüksek ise diğer kapaklardaki tutulum da o kadar şiddetli olacaktır. Bu amaçla mitral kapak skoruna ek olarak triküspit ve aort kapaklarına ait skorlama da geliştirdik ve bu

skorları mitral kapak skoruna ekleyerek toplam kapak skoru adında yeni bir değişken oluşturduk. Toplam kapak skorunun mitral darlığı progresyonunda ön gördürücü olup olmadığını test ettik.

Bu çalışma sonucunda hızlı progresyon gösterebilecek hastaları önceden tahmin edebilirsek bu hastaların takip sıklığı artırılarak cerrahi veya perkütan girişim için uygun zaman geçirilmemiş olunabilir; yavaş progresyon gösterebilecek hastaların önceden tahmin edilip bu hastaların takip sıklığı azaltılarak hem hasta hem de ilgili kliniğin iş yükü azaltılabilir.

Çalışmamızda hastaların %82'si kadındı. Alex Sagie ve arkadaşlarının (66), Gordon ve arkadaşlarının (65) yaptıkları çalışmalarda da hastaların %75-80 'i kadın cinsiyette bulunmuş. Bu çalışmamızda mitral darlığının kadın cinsiyette hakim olduğunu tekrar görmüş olduk. Çalışmamızda hastaların yaş ortalamasını 48,9 ±12,8 bulduk. Gelişmiş ülkelerde mitral darlıkta ilk başvuru yaşı günümüzde 50-60'lı yaşlardadır (14, 41). Az gelişmiş ülkelerde ise bu rakam 20'li yaşlara düşmektedir.

Çalışmamızda ortalama 4,2 yıllık takipte mitral kapak alanında anlamlı derece azalma saptadık ($p<0,001$). Mitral kapakta yıllık daralma hızı ortalama 0,071 ± 0,095 $cm^2$/yıl, median 0,046 cm2/yıl (min: 0,0; max: 0,69; IQR: 0,92) olarak bulundu. Çalışma grubumuzu oluşturan 316 hastanın 95'inde (%30) takipte MKA hiç değişmedi. Alex Sagie ve arkadaşlarının (66) ile Gordon ve arkadaşlarının (65) yaptıkları çalışmalarda da benzer olarak MKA takipte anlamlı derece azalmış, mitral kapakta yıllık daralma hızı ortalama 0,09 $cm^2$/yıl bulunmuştur. Takipte mitral kapak alanı hiç değişmeyen grubun yüzdesi bizim çalışmamıza benzer olarak %27-28 bulunmuştur. İsrail'de yapılan benzer 36 hastalık ekokardiyografik çalışmada (3) mitral kapak alanı hiç değişmeyen grup %40 oranında bulunmuş. Dublin ve arkadaşlarının yaptıkları 42 hastalık hemodinamik çalışmada (64) Mitral kapak alanı hiç değişmeyen grup %25 oranındaymış. Sonuçta bu çalışmada biz de diğer çalışmalara benzer şekilde mitral darlığının bazı hastalarda progresyon göstereceğini, bazı hastalarda da yıllarca MKA'nın aynı kalabileceğini saptadık. Mitral darlığı progresyonunun hastalar arasında farklılık gösterdiğini çalışmamızda biz de saptadık.

Çalışmamızda mitral kapakta daralma gösteren grubun takip süresi, mitral kapakta daralma göstermeyen gruba göre ortalama 1 yıl kadar daha uzun bulundu. Bu noktada takip süresinin daha uzun olması halinde kapak alanında değişim

olmayan hastaların bir kısmında daralma görülme olasılığının söz konusu olabileceği düşünüldü. Bu nedenle takip süresinin etkisinden bağımsız olarak mitral darlığın progresyonunu belirleyen faktörleri ortaya çıkarabilmek amacıyla çok değişkenli modele takip süresi değişkeni de eklendi.

Çalışmamızda başlangıçta hastaları ağırlık derecesine göre sınıflandırdığımızda 246 hasta hafif derece mitral darlığı grubu, 70 hasta ise orta derece mitral darlığı grubunda yer almaktadır. Hasta seçiminde hastaları mitral darlığı ağırlık derecesine göre sınıflamadık. Ancak orta-ciddi derece, semptomatik mitral darlıklı hastalarda perkütan (4) ya da cerrahi (5) müdahale endikasyonu olması nedeniyle, özellikle ciddi mitral darlıklı hastalar takipten çıktığı için çalışmaya dahil olamadılar. Alex Sagie ve arkadaşlarının yaptığı 103 hastalık çalışmada takipte mitral darlığı en az 1 derece artan hasta oranı, toplam hastaların %20 sini oluşturmuş, bizim çalışmamızda da benzer şekilde takipte mitral darlığı en az 1 derece artan hasta oranı toplam hastaların %20 sini oluşturmaktadır.

Çalışmamızda MKA'daki azalma ile beraber takipte mitral kapak gradientinin ($p=0,002$), sol atrium çapının ($p<0,001$), pulmoner arter basıncının anlamlı derece arttığını ($p<0,001$) saptadık. Bu değerler artarken kalp hızında takipte anlamlı değişiklik olmadı ($p=0,39$). Alex Sagie ve arkadaşlarının (66) yaptığı çalışmada takipte mitral kapak alanı azalmasına rağmen mitral kapaktaki gradient ve sol atrium çapında önemli değişiklik olmamış (kalp hızı değişmemesine rağmen). Bu noktada getirilen yorum ise takipte mitral gradient değişikliğininin olmamasının mitral kapaktaki daralma dışında etkileyen faktörlerin (örneğin kalpteki önyük) varlığı nedeniyle olabileceğidir (66).

Çalışmamızda hastaların takipte mitral yetmezlik ve triküspit yetmezlik derecelerinde başlangıca göre anlamlı artış gözlendi (sırasıyla $p=0,003$, $p<0,001$). Alex Sagie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde takipte MY derecesi ve triküspit yetmezlik derecesinde istatiksel açıdan anlamlı derece artış gösterilmiştir.

Mitral darlığının progresyon hızına etkili faktörleri araştırdığımız çok değişkenli analizde, başlangıç MKA'nın daha büyük olmasının, mitral darlığında progresyonu artırıcı faktörlerden birisi olduğunu belirledik ($p<0,001$). Alex Sagie ve arkadaşlarının yaptığı çalışma (66) ile İsrail'de yapılan çalışmalarda da başlangıç

MKA'nın büyük olmasının, mitral darlığında progresyonu artırıcı faktör olduğu saptanmıştır. " Başlangıç MKA ne kadar büyük ise mitral kapak değişmiş akım paternlerinin travmatize edici etkisine o oranda duyarlı olmakta ve bu şekilde darlık daha hızlı progrese olmaktadır." şeklinde bir görüş mevcuttur (66). Gordon ve arkadaşlarının (65) başlangıç MKA'nın, mitral kapakta daralma hızına etkili faktör olarak bulmamaları bu çalışmadaki hasta sayısının daha az olmasına bağlı olabilir (n=50).

Çalışmamızda planimetrik olarak hesaplanan MKA analiz edildi. Basınç yarılanma zamanı ile ilgili ölçümlerde eksik verilerin çok fazla olması nedeniyle bu ölçümler progresyonu belirleyen faktörleri test eden analize alınmadı. Bazı çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesinin nedeni olarak ölçüm yönteminin farklılığı (planimetrik veya basınç yarılanma zamanı) düşünülmüştür (65). Çalışmamızda eksik veriler nedeniyle analize alınmamış olsa da hem başlangıç hem de takipteki basınç yarılanma yöntemi ile kapak alanı ölçümlerinin planimetrik yöntemle mükemmel derecede uyumlu olduğunu gördük. Bu durumda çalışmalar arasındaki farklılıkta ölçüm yönteminin farklı olmasının belirleyici olmayacağını düşünmekteyiz.

Başlangıç mitral kapak skorunun daha yüksek olmasının, mitral darlığında progresyonu artırıcı faktörlerden birisi olduğunu belirledik (p= 0,005). Bu bulgu bizim hipotezimizi destekleyen bir sonuçtur. İlk romatizmal atağın şiddetli olması veya devam eden inflamatuvar aktivite mitral kapakta hasarlanma derecesini artırarak mitral kapak skoru artışına neden olmuş olabilir. Bu bulgumuzu destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur (3, 65).

Romatizmal mitral darlığı ile en sık birliktelik gösteren durum aort kapak tutulumudur. Çalışmamızda da mitral kapaktan sonra en çok aort kapak tutulumunu saptadık. Hastaların yaklaşık %15 inde değişen derecelerde aort darlığı bulgusu vardı. Aort kapak tutulumu aort darlığı ve/veya aort yetmezliği şeklinde olabilir. Aort yetmezlikli hastaları <2 ve ≥2.derece aort yetmezliği şeklinde kategorize ettik. Takipte hastaların aort yetmezliği derecesi anlamlı olarak değişmedi (p=0,39). Mitral kapak skorunu kullandığımız çok değişkenli modelde başlangıçtaki aort yetmezliği derecesinin fazla olmasının (≥2.derece) mitral darlığında progresyonu artırma yönünde bir eğilim oluşturduğu sonucu ortaya çıktı (p=0,07). Alex Sagie ve

arkadaşları yaptıkları çalışmada ilk aort yetmezliğini yok veya minimal ve minimal üstü aort yetmezliği şeklinde kategorize etmişler, aort yetmezliğinin minimal üstünde oluşunun mitral darlığında progresyonu artırıcı faktörlerden birisi olduğunu saptamışlar ($p<0,05$). Aort yetmezliği derecesinin artışı ile mitral kapakta daralma hızında artma iki patofizyolojik mekanizma ile açıklanmaktadır. İlki bizim hipotezimiz olan ilk romatizmal hasar ne kadar ciddi ise diğer kapaklarda hasarlanmanın o şiddette fazla olacağıdır, aort yetmezliğinin varlığı ve ciddiyeti daha ciddi romatizmal hastalık lehine bir bulgudur. İkinci mekanizma ise aort yetmezliği jet akımının mitral ön kapak üzerinde yarattığı hemodinamik stres ve bunun neticesinde mitral yaprak hasarlanmasında artıştır (66).

Daha önceki çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada ilk defa yer alan toplam kapak skorunu kullandık. Bizim başlangıçtaki hipotezimize göre ilk romatizmal hasarın veya devam eden inflamatuvar aktivitenin şiddetini yansıtan bir parametre olmasını hedefledik. Romatizmal hasarın ve inflamatuvar aktivitenin şiddetiyle mitral kapak dışında aort ve triküspit kapaklarda da hasarlanmada artış olacağı ve bunun da geliştirdiğimiz aort ve triküspit kapak skorlarının yüksek olması şeklinde yansıyacağını düşündük. Toplam kapak skoru; Wılkıns'in geliştirdiği mitral kapak skoru (tablo 2.2), aort kapak skoru ve triküspit kapak skorunun toplamını içermektedir. Çok değişkenli analizde, başlangıç toplam kapak skorunun daha yüksek olmasının, mitral darlığında progresyonu artırıcı faktörlerden birisi olduğunu belirledik ($p= 0,001$). Çalışmamızda toplam kapak skoru ile mitral kapak skoru için ayrı ayrı çok değişkenli modeller oluşturuldu. Toplam kapak skoru da progresyon hızını belirleyen istatistiksel olarak anlamlı bir faktör olmasına rağmen hipotezimize göre beklediğimiz prediktif etkisi çok güçlü değildi. Nitekim mitral kapak skorunun yer aldığı modelde (model 1) $R^2$ değeri 0,238 iken toplam kapak skorunun yer aldığı modelde (model 2) $R^2$ değeri 0,243 olarak bulundu. Yani toplam kapak skorunun mitral kapak skoruna ek prediktif değeri pratik olarak yok veya çok düşük kabul edilebilir. Bu durum kapak hastalığının yaygınlığının progresyonu göstermede rolü vardır şeklindeki hipotezimiz ile uyumlu bir bulgu gibi görünmemektedir. Bunun olası nedenleri arasında mitral kapak darlığının progresyonunda sözü geçen kapak hastalığının yaygınlığı, devam eden inflamatuvar aktivite ve başlangıçtaki atağın şiddeti gibi faktörlerin ön planda olmadığı düşünülebilir. Bir başka neden olarak

geliştirdiğimiz toplam kapak skorunun ilk romatizmal aktivite veya devam eden inflamatuvar aktivite için iyi bir belirleyici olmaması gösterilebilir. Toplam kapak skorunu geliştirirken, verilerimizin retrospektif olması nedeniyle, ayrıntılı bir skorlamadan çok tekrarlanabilirliği yüksek bir skor bulmayı hedeflemiştik. Nitekim 316 hastanın sadece 2'sinde 1 puan farklılıkla farklı skorlar elde edildi (bu iki hasta için iki gözlemci bir araya gelerek ortak bir skor belirledi). Sonuçta toplam kapak skoru geliştirirken birincil kaygımız olan tekrarlanabilirliği yüksek bir skorlama sistemi elde etmiştik. Ancak tekrarlanabilirliğinin yüksek olması pahasına ayrıntılı skorlamadan kaçındığımız için elde ettiğimiz skorlar hipotezimizdeki ana olayları (devam eden inflamatuvar aktivite ve ilk atağın şiddeti) tam olarak yansıtmamış olabilir. Çalışma grubumuzdaki tüm hastaların görüntüleri kayıtlı olmuş olsaydı daha ayrıntılı bir skorlama geliştirilip daha güvenilir bir sonuç elde edilebilirdi. Aslında sonuçlar tam olarak bizim hipotezimizi reddetmemektedir. Bunun nedeni şöyle özetlenebilir: Birincisi mitral kapak skoru da, toplam kapak skoru da hasarlanmanın derecesini gösteren değerler olup, başlangıçtaki veya devam eden inflamatuar aktivitenin derecesiyle paralel olarak artmış olabilir. İkinci olarak toplam kapak skorunun mitral kapak skoruna ek olarak kattığı prediktif değer yok veya çok düşük olmasına rağmen toplam kapak skorunun anlamlılık derecesinin daha yüksek olması toplam kapak skorunun mitral darlığı progresyonunu göstermesi açısından ek bilgiler içerdiğini düşündürür. Üçüncüsü aort yetmezliğinin anlamlı belirleyici olarak (en azından trend şeklinde) modelde kalıp kalmaması da ikinci maddede ifade edilen düşünceyi desteklemektedir: Mitral kapak skorunun olduğu modelde aort yetmezliğinin de progresyonun daha hızlı olması yönünde eğilimi ortaya koyduğu görülürken, toplam kapak skorunun olduğu modelde aort yetmezliğinin bu eğiliminin olmadığı görüldü. İlk bakışta çelişkili gibi görünen bu durum aslında ana hipotezimizi destekler gibi alınabilir. Şöyle ki; toplam kapak skorunun olduğu modelde aort yetmezliğinin yer almamasının nedeni toplam kapak skorunun aort yetmezliği değişkenini de kapsayan bir değişken olmasındandır. Yani aslında toplam kapak skoru muhtemelen mitral kapak skoru ve aort yetmezliği değişkeninin etkisini tek başına içeren bir değişken olarak etki göstermektedir. Nitekim her iki modelin $R^2$ değerlerinin çok yakın olması da bu bulguyu destekler niteliktedir. Bu durumda mitral kapak skoru ve aort yetmezliğinin progresyon üzerine olan toplam etkilerinin

veya her ikisini de içeren toplam kapak skorunun başlangıçtaki atağın veya devam eden inflamatuvar aktivitenin şiddetinin bir göstergesi mi yoksa bu olaylardan bağımsız olarak hemodinamik veya tanımlayamadığımız başka faktörlerin bir sonucu mu olduğu tartışılabilir.

Bu çalışmada yaşın, cinsiyetin, ilk mitral yetmezliği derecesinin (<2/≥2) ve başlangıç mitral kapak gradientinin mitral kapakta daralma hızına etkisi saptanmadı. Bu sonuç diğer çalışmalarla benzerdi (3, 66).

Çok değişkenli analizler neticesinde, takip süresinden bağımsız olarak başlangıçtaki MKA'nın daha büyük olmasının ve mitral kapak skorunun yüksek olmasının mitral darlığında progresyonu artırıcı faktörler olduğu, 2. derece veya üzerinde aort yetmezliği varlığının ise progresyonu artırıcı eğilim gösterdiği sonucuna varıldı. Bu şekilde son halini alan model (Model 1) mitral darlığı progresyonundan sorumlu faktörlerin ancak %24 ünü açıklayabilmektedir ($R^2$ = 0,238). Bu çalışma sonucunda progresyondan sorumlu faktörlerin %76 sını açıklayamadık. Alex Sagie ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (66) çok değişkenli analizde başlangıç MKA'nın büyük olması, mitral kapak skorunun yüksek olması kombinasyonu ile progresyondan sorumlu faktörlerin ancak %15 ini açıklayabilmişler.

Daha önce belirttiğimiz gibi romatizmal mitral darlığı progresyonu üzerine tartışılan iki patofizyolojik mekanizma söz konusudur. Bunlardan ilki tekrarlayan romatizmal atakların progresyona yol açtığıdır. Bu çalışmada hastalarımızın başvurudaki yaş ortalaması (48,9 ± 12,8) göz önüne alındığında, bu yaşlar romatizmal atakların daha az görüldüğü, hatta görülmediği yaşlardır. Bu konuda ikinci görüş yapısı bozulmuş kapak üzerinde değişmiş akım paternlerinin yapmış olduğu travma etkisidir. Bizim hipotezimiz bu görüşe benzer şekilde ilk romatizmal hasarın şiddeti ile oluşan mitral kapakta ve diğer kapaklardaki hasarın boyutuna göre kapaklarda akım paternlerinin değişeceği, değişen akım paternleriyle orantılı kapakta progresyon olacağı yönündedir. Bu çalışma sonrasında bu görüşü destekleyen sonuçlar; başlangıç mitral kapak skorunun yüksek, başlangıç aort yetmezliğinin ≥2. derece olan hastalarda mitral darlıkta daha hızlı progresyon oluşudur. Toplam kapak skoru da aynı görüşü desteklemekle birlikte hipotezimize göre tahmin ettiğimiz olası ek etkisini bu çalışmada oldukça düşük bulduk.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif bir çalışma olmasıdır. Bu şekildeki bir çalışmada inflamatuar aktiviteyi gösteren güvenilir bir belirteç bulmak güçtür. Toplam kapak skoru geliştirmemizde birincil olarak tekrarlanabilirliği yüksek bir skorlama geliştirme kaygımızdan dolayı, skorlama işlemini ayrıntılı hale getirmeden olabildiğince basit tuttuk. Bu durumda toplam kapak skoru ile elde edilen bilginin hipotezimizdeki ana unsurları yansıtmayacak kadar zayıf olmasıyla sonuçlanmış olabilir. Tüm hastalara ait görüntüler elimizde olsaydı daha ayrıntılı bir skorlama geliştirebilirdik.

# 6. SONUÇLAR

Çalışmamız bugüne kadar bu konuda yapılmış en fazla hasta populasyonu (316 hasta) içeren çalışma oldu. Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde mitral darlığının bazı hastalarda progresyon göstereceğini, bazı hastalarda da yıllarca mitral kapak alanının aynı kalabileceğini saptadık.

Çok değişkenli analizler neticesinde, takip süresinden bağımsız olarak başlangıçtaki MKA'nın daha büyük olmasının ve mitral kapak skorunun yüksek olmasının mitral darlığında progresyonu artırıcı faktörler olduğu, 2. derece veya üzerinde aort yetmezliği varlığının ise progresyonu artırıcı eğilim gösterdiği sonucuna varıldı. Bu şekilde son halini alan model (Model 1) mitral darlığı progresyonundan sorumlu faktörlerin ancak %24 ünü açıklayabilmektedir ($R^2$ = 0,238). Bu çalışma sonucunda progresyondan sorumlu faktörlerin %76 sını açıklayamadık. Geliştirmiş olduğumuz toplam kapak skorunun mitral kapak skoruna ek belirgin bir prediktif değeri saptanmadı.

# ÖZET

**Romatizmal Mitral Darlığında Progresyon Hızı ve Progresyonu Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi**

**Giriş:** Romatizmal mitral darlığı progresyon gösteren bir hastalıktır. Bu çalışmada mitral darlığının progresyon hızı ve progresyon üzerine etkili faktörleri araştırmanın yanında, şu hipotezi de test etmeyi amaçladık: Başlangıçtaki romatizmal atağın veya devam eden inflamatuvar aktivitenin şiddeti ne kadar fazla ise mitral kapaktaki ilerleme hızı o kadar fazla olacaktır düşüncesiyle diğer kapakların etkilenimini de içeren toplam kapak skoru adında bir değişken oluşturduk ve bu değişkenin mitral darlığında progresyonu gösterip göstermediğini test etmeyi amaçladık.

**Metod:** En az 1 yıl takibi olan 316 romatizmal mitral darlıklı hastanın 2 boyutlu ve Doppler ekokardiyografik verilerini (mitral kapak alanı, transmitral gradient, kapak yetmezlik dereceleri, sol atrium çapı, pulmoner arter sistolik basıncı) retrospektif olarak inceledik. Bu verilerin takipte değişimi ve yıllık mitral kapakta daralma hızı belirlendi. Mitral kapak alanındaki değişimi belirleyen faktörleri tanımlamak amacıyla yapılan çok değişkenli analize başlangıç mitral kapak alanı, yaş, cinsiyet, mitral yetmezliği (<2 ve ≥2 şeklinde kategorize), aort yetmezliği (<2 ve ≥2 şeklinde kategorize), başlangıç mitral kapak gradienti, takip süresi (yıl), mitral kapak skoru ve toplam kapak skoru değişkenleri alındı. Toplam kapak skoru değişkeni mitral kapak skorunu da içerdiğinden her biri için ayrı bir model oluşturuldu.

**Bulgular:** Ortalama takip süresi 4,2± 2,4 yıl, ortalama yaş 48,9±12,8 bulundu. Takipte mitral kapak alanı 2,0±0,6 $cm^2$ den 1,74±0,5 $cm^2$ 'ye düştü ($p<0,001$). Mitral kapakta yıllık daralma hızı ortalama 0,071 ± 0,095 $cm^2$/yıl, median 0,046 cm2/yıl (min: 0,0; max: 0,69; IQR: 0,92) olarak bulundu. Mitral kapak alanı 316 hastanın 95'inde takipte hiç değişmedi (%30,1).Çok değişkenli analizde takip süresine ek olarak başlangıç mitral kapak alanının daha büyük olmasının ve mitral kapak skorunun yüksek olmasının mitral darlığında progresyonu belirleyici faktörler olduğu sonucuna varıldı. ≥2. derece aort yetmezliğinin varlığı progresyonun daha fazla olması yönünde eğilim oluşturdu ($p=0,07$). Bu dört faktörün oluşturduğu model mitral darlığı etkileyen faktörlerin %23,8'ini gösterdi. ($R^2$= 0,238). Mitral kapak skoru yerine toplam kapak skoru konularak yapılan modelin (model 2) $R^2$ değeri 0,243 olarak bulundu.

**Sonuç:** Romatizmal mitral darlığı progresyonu ile ilgili bugüne kadar yapılmış en fazla hasta sayısını içeren bu çalışmada başlangıç mitral kapak alanının büyük olması ve mitral kapak skoru veya toplam kapak skorunun fazla olmasının mitral darlığının progresyonunda prediktif değerlerinin olduğu görüldü. Ancak oluşturduğumuz çok değişkenli modellerin mitral kapak alanındaki değişimin (azalmanın) ancak %24 ünü açıklayabildiğini saptadık. Geliştirmiş olduğumuz toplam kapak skorunun mitral kapak skoruna ek belirgin bir prediktif değeri saptanmadı.



**Anahtar Sözcükler:** Ekokardiyografi, mitral darlık, mitral kapak, progresyon skor

**Progression in Rheumatic Mitral Stenosis and Effecting Factors**

**Background:** Rheumatic mitral stenosis is a progressive valvular disease. In this study we evaluated the determinants and progression rate of mitral stenosis. In addition, we aimed to examine a new hypothesis: Severity of initial rheumatic insult or continuing inflammatory activity may be a responsible factor for the rapid progression of mitral stenosis, and these factors may be predicted by the involvement of other valves and the severity of other valvular lesion. Therefore we developed a total valvular score and assess its role for the progression of mitral stenosis.

**Methods:** Three hundred and sixteen patients with mitral stenosis and at least 1 year follow-up were retrospectively evaluated with two-dimensional and Doppler echocardiography. Their echocardiographic database (planimetric mitral valve area, mean mitral gradient left atrial diameter, pulmonary arterial pressure, degree of valves regurgitation) were analyzed. Changes in these parameters during the follow-up and annual rate of progression were evaluated. Multiple regression analysis was used to determine the determinants of progression by entering the variables of baseline mitral valve area, gender, age, the degree of mitral regurgitation (categorized to <2 and $\geq$ 2), degree of aort regurgitation (categorized to <2 and $\geq$ 2), baseline mitral valve gradient, follow-up time(years), mitral valve score and total valve score to the model. Because of total valve score includes mitral valve score, we make two different models for each other.

**Results:** Mean follow-up was 4,2± 2,4 year, and mean age was 48,9±12,8 years. During the follow-up period mitral valve area reduced from 2,0±0,6 cm2 to 1,74±0,5 cm2 ($p<0.001$). Annual rate of loss of mitral valve area was 0,071 ± 0,095 $cm^2$/year median 0,046 cm2/year (min: 0,0; max: 0,69; IQR: 0,92) In 95 patients (%30) there was no decrease in mitral valve area over a mean follow-up period . In multiple regression analysis, in addition to longer follow-up time; larger baseline mitral valve area, higher mitral valve score were found to be the predictors of loss of mitral valve area. Presence of $\geq$ 2. degree of aort valve regurgitation make a trend toward to predicting loss of mitral valve area (p=0,07) Only 24% of the change in mitral valve area/year could be explained by these four variables ($R^2 = 0.238$). With putting total valve score into model(model 2), instead of mitral valve score, we found value of R2 = 0,243.

**Conclusion:** In this largest reported data evaluating the progression rate and the predictors of mitral stenosis by echocardiography, we demonstrated that the baseline mitral valve area and the mitral valvular score predict the progression of mitral stenosis. However, our multivariable models explained only %24 of factors that are related with mitral valve progression. Total valvular score did not provide substantial additional information beyond the mitral valvular score did.

**Key Words:** Echocardiography, mitral stenosis, mitral valve progression, score

## KAYNAKLAR DİZİNİ


1. Horstkotte D, Niehues, R, Strauer BE. Pathomorphological aspects, aetiology and natural history of acquired mitral valve stenosis. European Heart Journal 1991; 12 Suppl B: 55-60

2. John D Carroll, Julie Sutherland. Mitral Stenozis. In: Crawford MH, DiMarco JP, editors. Cardiology. London: Mosby; 2001. p. 1071-1081.

3. Diana Rinkevich MD, Jonathan Lessick MD PhD, Diab Mutlak MD. Natural History of Moderate Mitral Valve Stenosis Israel Medical Association Journal 2003; 5:15- 18

4. Palacios I, Block PC, Brandi S, Blanco P, Casal H, Pulido JI, Munoz S, D'Empaire G, Ortega MA, Jacobs M. Percutaneous balloon valvotomy for patients with severe mitral stenosis. Circulation. 1987; 75(4): 778–784

5. Heger JJ, Wann LS, Weyman AE, Dillon JC, Feigenbaum H. Long-term changes in mitral valve area after successful mitral commissurotomy. Circulation 1979; 59: 443-448.

6. Akgün Güneş. Mitral Darlık. Çetin Erol, Mehmet Özkan, editörler. Klinik Ekokardiyografi ve Diğer Görüntüleme Yöntemleri. Ankara: MN Medikal & Nobel; 1.baskı 2007. s. 231-236

7. Catherine M.Otto, Robert O.Bonow. Valvular Heart Disease. In: Peter Libby, Robert O.Bonow, Douglas L.Mann, Douglas P.Zipes. Braundwald ‘s Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia. W.B. Saunders Company; 8th edition 2008. p. 1646-1656

8. 2008 Focused Update İncorporated İnto the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52 ( 13): 1- 142

9. Chopra P, Bhatia ML. Chronic rheumatic heart disease in India: a reappraisal of pathologic changes. J Heart Valve Dis 1992; 1(1): 92-101.

10. Perloff JK, Roberts WC. The mitral apparatus: Functional anatomy of mitral regurtation. Circulation 1972; 26: 227-239

11. Solak H, Görmüs N, Kalp Kapaklarının Cerrahi Anatomisi. Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007; 3(2): 1-7

12. Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. Mayo Clin Proc 1987; 62: 22.

13. Wood, P. An appreciation of mitral stenosis. I. Clinical features. British Medical Journal 1954; 4870:1051.

14. Selzer A, Cohn KE. Natural history of mitral stenosis: a review. Circulation. 1972; 45(4):878–890

15. Gordis, L. The virtual disappearance of rheumatic fever in the United States: Lessons in the rise and fall of disease. Circulation 1985; 72: 1155.

16. Feldman, T. Rheumatic mitral stenosis. On the rise again. Postgrad Med 1993; 93: 93.

17. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. World Health Organ Tech Rep Ser 2004; 923:1.

18. Stollerman, GH. Rheumatic fever. Lancet 1997; 349:935.

19. Rammelkamp CH, Stolzer BL. The latent period before the onset of rheumatic fever. Yale J Biol Med 1961; 34: 386.

20. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. JAMA 1992; 268:2069.

21. Ferrieri, P. Proceedings of the Jones Criteria workshop. Circulation 2002; 106:2521

22. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M: The global burden of group A streptokokal diseases Lancet İnfect Dis 2005; 5:685

23. Bland EF, Duckett Jones T. Rheumatic fever and rheumatic heart disease; a twenty year report on 1000 patients followed since childhood. Circulation 1951; 4: 836.

24. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten and twenty-year perspective. Ann Intern Med 1960; 53: 741-9.

25. Marcus RH, Sareli Pocock WA. The spectrum of severe rheumatic valve disease in a developing country. Ann Intern Med 1994; 120:177.

26. Rajamannan NM, Nealis TB, Subramaniam M. Calcified rheumatic valve neoangiogenesis is associated with vascular endothelial growth factor expression and osteoblast-like bone formation. Circulation 2005; 111: 3296.

27. Hernandez, R, Banuelos C, Alfonso, F, et al. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after percutaneous mitral valvuloplasty with the Inoue balloon. Circulation 1999; 99: 1580.

28. Wang A, Krasuski RA, Warner JJ. Serial echocardiographic evaluation of restenosis after successful percutaneous mitral commissurotomy. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 328.

29. Stollerman GH. Rheumatogenic streptococci and autoimmunity. Clin Immunol Immunopathol. 1991; 61: 131–142.

30. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. Am Heart J 1951; 41: 1–29.

31. Braunwald E, Moscovitz HL, Mram SS. The hemodynamics of the left side of the heart as studied by simultaneous left atrial, left ventricular and aortic pressures; particular reference to mitral stenosis. Circulation 1955;12: 69–81.

32. Leavitt JL, Coats MH, Faik RH. Effects of exercise on transmitral gradient and pulmonary artery pressure in patients with mitral stenosis or a prosthetic mitral valve: A doppler echocardiographic study. J Am Coli Cardiol 1991;17: 1520-1526

33. Kwanishi DT and Rahimtoola SH. Mitral stenosis in: Rahimtoola SH. Valvular Heart Disease II St. Louis: Mosby; 1996. p 1-24

34. Hugenholtz PG, Ryan TJ, Stein SW, Belmann WH. The spectrum of pure mitral stenosis: hemodynamic studies in relation to clinical disability. Am J Cardiol 1962; 10: 773– 84.

35. Kasalicky J, Hurych J, Widimsky J, Dejdar R, Metys R, Stanek V. Left heart haemodynamics at rest and during exercise in patients with mitral stenosis. Br Heart J 1968; 30: 188 –95.

36. Snopek G, Pogorzelska H, Rywik TM, Browarek A, Janas J, Korewicki J. Usefulness of endothelin-1 concentration in capillary blood in patients with mitral stenosis as a predictor of regression of pulmonary hypertension after mitral valve replacement or valvuloplasty. Am J Cardiol 2002; 90: 188 –9.

37. Gorlin R. The mechanism of the signs and symptoms of mitral valve disease. Br Heart J 1954;16: 375– 80.

38. Halperin JL, Rothlauf EB, Brooks KM, Mindich BP, Ambrose JA. Effect of nitroglycerin during hemodynamic estimation of valve orifice in patients with mitral stenosis. J Am Coll Cardiol 1987;10: 342–8

39. Nicod P, Hillis LD, Winniford MD, Firth BG. Importance of the "atrial kick" in determining the effective mitral valve orifice area in mitral stenosis. Am J Cardiol 1986; 57: 403.

40. Casella L, Abelmann WH, Ellis LB. Patients with mitral stenosis and systemic emboli. Arch Intern Med 1964; 114:773.

41. Carroll JD, Feldman T. Percutaneous mitral balloon valvotomy and the new demographics of mitral stenosis. JAMA 1993;270:1731– 6.63.

42. Gaasch WH and Folland ED. Left ventricular function in rheumatic mitral stenosis. European Heart Journal 1991; 12( Suppl B) :66

43. Craige E. Phonocardiographic studies in mitral stenosis. N Engl J Med 1957; 257: 650–4.

44. Holen J, Aaslid R, Landmark K, Simonsen S. Determination of pressure gradient in mitral stenosis with a non-invasive ultrasound doppler technique. Acta Med Scand 1976; 199: 455– 60.

45. Nichol PM, Gilbert BW, Kisslo JA. Two-dimensional echocardiographic assessment of mitral stenosis. Circulation 1977; 55: 120–8.

46. Hatle L, Brubakk A, Tromsdal A, Angelsen B. Noninvasive assessment of pressure drop in mitral stenosis by Doppler ultrasound. Br Heart J 1978; 40: 131– 40.

47. Wann LS, Weyman AE, Feigenbaum H, Dillon JC, Johnston KW, Eggleton RC. Determination of mitral valve area by cross-sectional echocardiography. Ann Intern Med 1978; 88: 337– 41.

48. Feigenbaum, Armstrong, Ryan. Feigenbaum's Echocardiography.6th edition. Philadelphia Lippincott Wılliams Wılkıns 2005

49. Jae K.OH, James B.Seward, A.Jamil Tajik. Valvular Heart Disease. In: Jae K.OH, James B.Seward, A.Jamil Tajik. The Echo Manual. China: Lippincott Williams & Wılkıns; 3th edition 2007. p. 201-206

50. Wılkıns G, Weyman A, Abascal V, Block P, Palacios I. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. Br. Heart J 1988; 60: 299-308

51. Catherine M. Otto, MD. Valvular Stenosıs. In: Otto CM. Textbook of Clinical Echocardiography. Elsevier Saunders: 3th edition 2004. p. 295-303

52. Marino P, Zanolla L, Perini GP, Salazzari GL, Conti F, Poppi A: Critical assesment of two dimensional echocardiography estimation of the mitral valve area in theumatic mitral valve disease: Calcific deposits in the valve as a majo determinant ou the accuracy of the method. Eur Heart J, 1981; 2: 197-203

53. Hatte L, Angelsen B, Tromsdal A. Noninvasive assessment of atrioventricular pressure half-time by doppler ultrasound. Circulation 1979; 60: 1096

54. Nakatani S, Masuyama T, Kodama K. Value of limitations of Doppler echocardiography in the quantification of stenotic mitral valve area: comparison of the pressure halftime and the continuity equation methods. Circulation 1988; 77: 78-85.

55. Carmel M.Halley, Maran Thamilarasan, Brian P.Griffin. Mitral Valve Disease. İn: Brian P.Griffin, Eric J.Topol. Manual of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wılkıns; 3th edition 2009. p. 214-238

56. Padial L. Abascal V, Moreno P. Echocardiography can predict the development of severe mitral regurgitation after percutaneous mitral valvuloplasty by the inoue technique. Am J Cardiol 1999; 83: 1210-1218

57. Iung B, Cormier B, Ducimetiere P. Functional results 5 years after successful percutaneous mitral commissurotomy in a series of 528 patients and analysis of predictive factors. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 407–14.

58. Cannan CR, Nishimura RA, Reeder GS. Echocardiographic assessment of commissural calcium: a simple predictor of outcome after percutaneous mitral balloon valvotomy. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 175– 80.

59. Zuppiroli A, Mori F, Favilli S, et al. Arrhythmias in mitral valve prolapse: relation to anterior mitral leaflet thickening, clinical variables, and color Doppler echocardiographic parameters. Am Heart J 1994; 128: 919 –27.

60. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. Br Heart J 1962; 24: 349 –57.

61. Ellıs L, Harken D, Black H: A clinical study of 1,000 consecutive cases of mitral stenosis two to nine years after mitral valvuloplasty. Circulation 1959; 18: 803

62. Ward C, Hancock BW. Extreme pulmonary hypertension caused by mitral valve disease: natural history and results of surgery. Br Heart J 1975; 37: 74–8.

63. Tuzcu EM, Block PC, Griffin BP, Newell JB, Palacios IF. Immediate and long-term outcome of percutaneous mitral valvotomy in patients 65 years and older. Circulation 1992; 85: 963–71.

64. Dubin AA, March HW, Cohn K, Seizer A. Longitudinal hemodynamic and clinical study of mitral stenosis. Circulation 1971; 44: 381-9.

65. Gordon SP, Douglas PS, Come PC, Manning WJ. Two-dimensional echo-cardiographic determination of the natural history of mitral valve narrowingin patients with rheumatic mitral stenosis: implication for follow-up. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 968-73.

66. Alex Sagıe MD, Nelmacy Freıtas MD, Luıs R. Padıal, Doppler Echocardiographic Assessment Of Long-Term Progression Of Mitral Stenosis İn 103 Patients: Valve Area And Right Heart Disease J Am Coll Cardiol 1996; 28: 472-9

67. Edwards JE. The congenital bicuspid aortic valve. Circulation 1961; 23: 878-90.

68. Selzer A, Kelly Jj, Vannıtamby M, Walker P,Gerbode F, Kerth Wj: The syndrome of mitral insufficiency due to isolated rupture of the chordae tendineae. Amer J Med 1967; 43: 822